PHARMAKOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN ...

Bayerische Julius-Maximilians-Universität Würzburg

PHARMAKOLOGISCHE

UNTERSUCHUNGEN.

AUS DEM

INSTITUT FÜR EXPERIMENTELLE PHARMAKOLOGIE

DER

UNIVERSITÄT WÜRZBURG.

HERAUSGEGEBEN

VON

DR. M. JOS. ROSSBACH,

o. ö. Professor der Arzneimittellehre.

III. BAND.

WÜRZBURG.

DRUCK UND VERLAG DER STAHEL'SCHEN BUCH- UND KUNSTHANDLUNG.

1882.

INHALT

des

III. Bandes.

Seite

Muskelversuche an Warmblütern.

I. Einwirkung des Curare, Guanidin und Veratrin auf den lebenden Warmblütermuskel.

Von

Prof. M. J. ROSSBACH und Dr. TH. CLOSTERMEYER.

Bis jetzt wurden bekanntlich, um die Gesetze der Muskelthätigkeit zu studiren, die Muskelversuche ausschliesslich an Kaltblütern angestellt, trotzdem dass man weiss, dass selbst unter den Kaltblütern die Muskeln verschiedener Arten derselben Gattung höchst verschieden auf dasselbe Gift reagiren, wie das unterschiedliche Verhalten der Muskeln von Rana temporaria und r. esculenta gegen Coffein hinlänglich zeigt. Doch liegen einige Methoden vor, um die Muskelthätigkeit der Warmblüter graphisch zu zeigen. *Helmholtz und Baxt*[1]) waren die ersten, die zum Zwecke der Messung der Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Reizung in den motorischen Nerven des lebenden Menschen die Anschwellung der Daumenmuskeln bei ihrer Contraktion graphisch registrirten. Nach ihnen *Place und Bernstein.*

Aehnliche Versuche an Warmblütern zu verschiedenen Zwecken machten *Marey*[2]), *Ludwig*, *Schmidt und Kronecker.* Endlich hat *Cyon*[3]) ein Myographion construirt, um die Längenabnahme des M. adductor pollicis des Menschen bei seiner Thätigkeit zu registriren. Doch konnten alle diese Methoden nicht zur allgemeinen Geltung kommen theils in Folge der Umständlichkeit, theils wegen der schweren Eingriffe, denen der Muskel bei diesen Methoden unterzogen wird.

---

1) Monatsbericht der k. preuss. Academie d. Wiss. Berlin 1870.

2) *Marey*: Du mouvement dans le fonction de la vie, 1868. S. 258 u. 367.

3) *E. Cyon:* Methodik S. 460.

Der Eine von uns *(Rossbach)* hat nun eine Methode erdacht, die durch die verschiedensten Versuche als brauchbar gefunden wurde, indem es bei ihr möglich ist, die Gesetze der Muskelthätigkeit an Warmblütern zu studiren, und zwar unter möglichst normalen Verhältnissen. Der Muskel befindet sich dabei in natürlicher Lage, im natürlichen Zusammenhange mit dem lebenden Körper und in natürlichen Ernährungsverhältnissen. Andererseits kann nach dieser Methode jederzeit nach Belieben Nerv oder Muskel den verschiedensten Einflüssen unterworfen und die dadurch bedingten Veränderungen prompt und exakt aufgezeichnet werden. Ohne grosse Schwierigkeit gelingt es mittelst dieser Methode, viele Stunden lang unausgesetzt ohne jede Störung bei Warmblütern die Längenabnahme und die Curvenformen des sich zusammenziehenden Muskels in beliebigem Wechsel auf die rotirende Trommel aufzuzeichnen, während der Versuche die Muskeln der Einwirkung verschiedener Substanzen, verschiedener Wärmegrade und Belastung, wie verschiedener Reizstärke auszusetzen. Nach dieser Methode kann die Untersuchung der Muskelthätigkeit an Warmblütern an Genauigkeit, Schnelligkeit und Leichtigkeit der an Kaltblütern gleichgestellt werden.

Die nachstehenden Resultate, die nach dieser Methode erzielt wurden, sollen hiemit veröffentlicht werden. Die Präparation des betreffenden Warmblüters geschah in der an den Kaltblütern schon längst geübten Weise. Bei unseren ersten Versuchen hatten wir die Thiere, um sie bewegungsunfähig zu machen, curarisirt; da aber durch Curare bekanntlich der motorische Nerv afficirt wird, also bei diesen Thieren der Muskel nur noch direkt gereizt werden konnte und auch dieser durch die Curarisirung als ein kranker betrachtet werden muss, wir aber anderseits darauf bedacht sein mussten, nur an möglichst gesunden Muskeln zu arbeiten, so schritten wir zur Rückenmarksdurchschneidung, worauf das Thier bei den meisten Versuchen Stunden lang regungslos blieb. Selten traten störende Reflexbewegungen ein. Nur bei der Anwendung tetanischer Gifte traten Streckkrämpfe des Rumpfes auf, die natürlicher Weise auf die von Muskel gezeichneten Curven störend einwirken mussten, wenn auch die betreffende Extremität selbst, deren Muskel geprüft wurde, durch Abschneiden des N. ischiadicus nicht tetanisirt werden konnte. Es gelang bald, auch diesen

Missstand zu entfernen. Die Mitbewegungen des ausser Zusammenhang mit dem nervösen Centrum stehenden Fusses geschahen theils durch Schütteln des Aufbindebrettes durch das von tetanischen Krämpfen befallene Thier, theils wurden die Krampfstösse des Rumpfes durch die Extremitäten-Knochen auf die nervös unberührt bleibende Seite fortgeleitet. Ersterer Missstand wurde beseitigt durch möglichste Befestigung des Brettes an schweren Bleiklötzen oder an dem Tisch selbst; letzterer dadurch, dass die betreffenden Knochen mittelst eingestossener Eisenstäbe fixirt wurden mit gleichzeitigem festen Anschrauben auf das Aufbindebrett. So wurde selbst während der Krämpfe jetzt die Thätigkeit des gereizten Muskels fehlerfrei ohne jede Störung auf die Trommel übertragen.

Durch die Rückenmarksdurchschneidung oder auch schon durch die Durchschneidung des n. ischiadicus werden allerdings sämmtliche Gefässe des Körpers erweitert und in Folge davon der Blutdruck vermindert. Jedoch scheint dieser Umstand durchaus keinen Einfluss auf die Muskelthätigkeit auszuüben, da ja geradezu der zum Versuche angewendete Reiz die durch die Durchschneidung herbeigeführte Gefässerweiterung während der Reize wenigstens eine gewisse Zeit lang in den betreffenden Muskeln aufhebt. Ja sogar bei schnell hintereinander folgenden Reizen muss eine geradezu abnorme Verengerung der Muskelgefässe eintreten, in Folge deren bei der Niedrigkeit des Blutdruckes im ganzen Gefässsystem vielleicht sogar eine geringere Blutdurchströmung, also schlechtere Ernährung des Muskels eintritt, als normal. Für diese Anschauung sprechen vielleicht einige durch Ermüdungsversuche erhaltene Resultate, namentlich das rasche Fortschreiten der Ermüdung im Anfang der Versuche.

Versuchsanordnung und Apparate.

Die Versuchsthiere wurden auf ein passendes Brett festgebunden und zum Zwecke der später nöthig werdenden künstlichen Respiration tracheotomirt und mit Trachealcanule versehen. Dann wurde in eine V. jugularis eine Canule eingebunden zum Zwecke einer späteren Einspritzung eines Arzneimittels, um die Wirkung desselben auf den Muskel möglichst schnell zu erhalten. Hierauf wurde hoch oben am Oberschenkel der Ischiadicus frei präparirt,

in seiner Gesammtheit dann mit einem starken Faden abgebunden und das periphere Ende mit einer Electrode für tiefliegende Nerven zwischen 2 befeuchtetenFliesspapierstückchen ausgestattet; durch Hautnähte wurde die Elektrode immobilisirt. War dies geschehen, so wurde die Sehne eines oder die Gesammtsehne aller Wadenmuskeln möglichst in ihrer ganzen Länge blossgelegt und die Haut unterhalb der Sehne wieder zusammen genäht. Zum Schlusse wurde, nachdem das Rückenmark hoch oben an der Halswirbelsäule durchschnitten worden war, gleichzeitig damit die künstliche Respiration eingeleitet. Bei Versuchen, bei denen der Muskel direkt gereizt wurde, wurden ausserdem 2 feine verzinkte Stahlnadeln in den Muskel eingestochen, die eine am centralen Ende durch die Haut hindurch, die andere in den Beginn der Sehne.

Apparate. Bei unseren ersten Versuchen lief der Faden, der an die Muskelsehne befestigt war, über eine Rolle hinweg zur Schreibvorrichtung des Myographion, da das Instrument auf senkrechtes Anschreiben eingerichtet war. Später kam das *Marey*'sche Myographion mit horizontaler Schreibeinrichtung zur Anwendung, und jetzt wurde die Sehne mittelst eines längeren Fadens in gerader Linie mit dem Schreibhebel verbunden. Es wurde darauf geachtet, dass der Faden stets in genauer Fortsetzung der Richtung der Muskelfasern lief.

Ueber die Axe des Schreibhebels wurden entweder Gewichte aufgehängt oder diese durch eine gespannte Stahlfeder (nach *Fick*) ersetzt. Die Trommel wurde in die schnellste Umlaufsgeschwindigkeit versetzt. Sollten nur die Hubhöhen verzeichnet werden, so wurde die Trommel von einem Assistirenden immer um ein weniges weitergerückt und während der Zuckung stille gehalten, oder die Zuckungen wurden bei langsamsten Umdrehungen der Trommel auf dieselbe aufgeschrieben ohne Einhaltung derselben in ihrem Laufe.

Die Schliessung und Oeffnung des Stromes der Primärrolle wurde entweder durch eine *Balzar*'sche Reizuhr in Zwischenräumen von 1—60 Sekunden oder bei schneller sich folgenden Reizen durch eine bekannte einfache Vorrichtung am Metronom erzielt.

Wir benutzten in der Regel nur den Oeffnungsschlag der secundären Rolle; der Schliessungsschlag wurde desshalb durch eine Vorrichtung am *Neef*'schen Hammer ausgeschaltet. —

I. Curare.

A. Geschichtliches.

Kölliker untersuchte zuerst in Deutschland die Wirkungen des Curare, später wurde dasselbe von *Bezold*, *Kühne*, *Funke* und Anderen erforscht. Zu bemerken ist, dass vor *Kölliker* keinerlei bemerkenswerthen Versuche mit Curare überhaupt gemacht wurden, und dass *Bernard*, der die Priorität für sich in Anspruch nimmt, besonders in den wichtigsten Nachweisen über die Eigenschaften des Curare, vor *Kölliker* nur einen Vergiftungsversuch mit Curare publicirt hat. Jedenfalls ist, wenn man die einschlägige Literatur darüber nachliest, der für die Lehre von der Muskelirritabilität wichtigste Versuch, welcher die primitive Lähmung der Nervenenden in den Muskeln beweist, zuerst von *Kölliker* angestellt und veröffentlicht worden.

Bis jetzt bekannte Untersuchungen über Curare sind im Folgenden kurz zusammengedrängt.

1. Ueber das Verhalten der Curaremuskeln bei Reizung derselben mit unterbrochenem Strome von verschiedener Stärke.

G. Rosenthal hat angegeben, dass Curaremuskeln auf faradische Reizung weniger leicht reagiren als nicht vergiftete Muskeln. Bestätigt wurde dies durch Versuche von *Kölliker* und *Pelikan*. Letztere neigen sich aber nicht, wie *Rosenthal*, der Meinung hin, dass diese Thatsache zu Ungunsten des Curaremuskel auszulegen sei, sondern schreiben die verminderte Reizbarkeit eher dem Wegfall der Nerventhätigkeit in dem durch Curare vergifteten Muskel zu und finden in diesem Umstande nur einen weiteren Beweis für den Satz, dass die Nerven für den galvanischen Reiz empfänglicher sind als die Muskelfasern, keineswegs aber einen Aufschluss über die Reizbarkeit der Muskelfasern selbst bei vergifteten und normalen Muskel. Im Anschluss daran erhob sich dann die Frage, ob durch Curare eine Verminderung der Leistungsfähigkeit des Muskels entstehe.

2. *Ueber die Leistungsfähigkeit der Curaremuskeln.*

Versuche darüber wurden ebenfalls von *Kölliker und Pelikan* angestellt. Die Versuche theilten sich in zwei Reihen. In der ersten Versuchsreihe wurde der vergiftete Muskel zehn Minuten später als der gesunde vom Körper des Frosches getrennt. Hier ergab sich, dass die normalen Muskeln mindestens nicht mehr leisten als die Curarisirten. Auch in Bezug auf die Dauer ihrer Leistungen und auf das Vermögen, nach übermässigen Anstrengungen sich zu erholen oder sich zu erhalten, standen die Curaremuskeln nicht hinter den anderen zurück. In der zweiten Versuchsreihe mit Muskeln, deren Curven unmittelbar nach der Trennung derselben vom Körper aufgenommen wurden, stimmten die Gesammtsummen der erzielten Nutzeffekte von Seite der Curaremuskeln mit den normalen Muskeln sehr nahe überein. Hieraus zogen *Kölliker und Pelikan* den Schluss: „Die mit Curare vergifteten Muskeln zeigen, obschon ihre Nerven todt sind, doch bei galvanischer Reizung mit Induktionsströmen dieselbe Leistungsfähigkeit wie normale Muskeln.“

Funke[1]) glaubte nach der von *Rosenthal* constatirten Thatsache, dass der curarisirte Muskel dem unvergifteten an Reizbarkeit mehr weniger nachsteht, dass bei Prüfung der Ermüdbarkeit der weniger reizbare Muskel sich auch als der leichter erschöpfbare herausstellen würde. Aber zu seiner Ueberaschung fand er in allen Fällen das Gegentheil, nämlich dass stets der curarisirte Muskel ein auffallend langsameres Vorschreiten der Ermüdungsmodifikationen seiner Zuckungscurven zeigte, länger aushielt, durch Erholungspausen und Reizverstärkung wirksamer aufgebessert wurde als der unvergiftete.

3. *Ueber das Verhalten der Curaremuskeln gegen constante Ströme.*

Heidenhain gibt an: a) Bei Muskeln, die durch Curare dem Einflusse der Nerven entzogen wurden, sind die Zuckungen unabhängig von der Stromesrichtung. b) Ausserdem verliert die Erregbarkeit der Curaremuskeln bei Ermüdung derselben sich auffallend schnell, um allerdings nach verhältnissmässig kurzer Zeit sich in hohem Grade wieder herzustellen. Ersterer Satz (a) wurde durch spätere Versuche von *Kölliker und Pelikan* bestätigt.

---

1) *Pflüger's* Archiv Bd. VIII S. 248.

Nur bemerken diese, dass bei den Reizungen der Muskeln allein sehr häufig dieselben bei Schliessung der Kette in eine Art Tetanus verfielen und längere Zeit mehr weniger contrahirt blieben. Dagegen widersprechen *Kölliker und Pelikan* dem zweiten (b) von *Heidenhain* aufgestellten Satz, indem sie zeigten, dass in Bezug auf die Dauer der Reizbarkeit vergiftete wie nicht vergiftete Muskeln grosse Uebereinstimmung zeigen.

4. Ueber den Einfluss des Curare auf die elektromotorische Kraft der Muskeln und Nerven.

G. Valentin hat darüber Versuche mit Zuhülfenahme des Elektrogalvanometers gemacht. Er fand 1) dass Curare die Richtung des Muskelstromes nicht ändert. Das obere Ende des vergifteten Wadenmuskels war immer, wie das des gesunden, positiv, man mochte den Muskel kürzere oder längere Zeit nach der Einverleibung des Giftes untersuchen, seine Masse mochte noch für die Schläge des Magnetelektromotors empfänglich sein oder nicht. 2) Die Ausgleichung des vergifteten und gesunden Muskels lieferte verschiedene Ergebnisse, je nach dem Zeitunterschiede. Prüfte man die Theile 30—40 Minuten oder 25 Stunden nach der Einführung des Curare unter die Rückenhaut, so zeigte der vergiftete Wadenmuskel einen stärkeren Strom als der gesunde. Prüfte man $3^3/_4$ Stunden nach der Einführung, so erwies sich der gesunde Muskel zuerst als der stärkere. *Valentin* nimmt an, dass es wahrscheinlich von dem Unterschiede des Ganges des Absterbens der zwei Wadenmuskel abhängt, wessen Strom im Laufe der Zeit die Oberhand gewinnt. Eine andere Versuchsreihe des nämlichen Forschers lehrte, dass die Curarevergiftung den Nervenstrom nicht aufhebt. Der gegenseitige Vergleich der elektromotorischen Eigenschaften des gesunden und mit Curare vergifteten und vollkommen reizlosen Nerven fiel zu Gunsten des letzteren aus.

5. Wärme der Muskeln.

Valentin benützte zu diesem Versuchsverfahren ein Thermogalvanometer. Er fand dabei, dass die durch die Zusammenziehung erzeugte Wärmeerhöhung von der Verkürzungsstärke abhänge. Bei einem Versuche fand er, dass die Muskelwärme nach der ersten Curaregabe, die keine sichtlichen Vergiftungsmerkmale zeigte, nach und nach um 0,15 C., und nach der zweiten all-

mählig tödtenden Gabe um 0,14 C. sich erhöhte. Bei einem anderen Versuche ging die Wärme des vergifteten Muskels während der Wirkung des Curare auf und nieder. Der Tod endlich ergab eine Gesammtabnahme von 0,3 C., so dass der vergiftete Wadenmuskel um 0,3 C. kälter als der nicht vergiftete war. Im Ganzen ergaben *Valentin*'s Versuche hierin keine nennenswerthen Differenzen und mag der etwaige Wärmeunterschied zwischen curarisirtem und normalem Muskel nichts durchwegs Charakteristisches bieten.

B. Einwirkung des Curare auf Reizbarkeit, Form und Höhe der Muskelcurve bei Warmblütern.

Unsere eigenen Versuche an den belasteten Wadenmuskeln des Kaninchens ergaben folgendes:

Spritzt man kleine Gaben Curare unter die Haut oder in die Vene, so werden bei gleichbleibender Reizstärke nnd bei indirekter Reizung (vom Nerven aus) die *Maximalzuckungen höher* als vor der Vergiftung; steigert man jedoch die Curaregabe, so werden sie immer niedriger, bis endlich bei Reizung vom Nerven aus gar keine Muskelzuckung mehr erfolgt. Dabei entwickelt sich die endliche Verkleinerung und das vollständige Erlöschen der Muskelerregbarkeit vom Nerven aus in sehr kurzer Zeit.

Reizten wir bei kleinsten Curaregaben und gleichbleibender Reizstärke den Muskel direkt, so fand sich ebenfalls erst *Erhöhung der Zuckungen*, jedoch nicht immer; bei manchen Muskeln trat nach Curarisirung bei direkter Reizung keine höhere Zuckung ein, wiewohl bei indirekter Reizung ihre Maximalzuckungen sogar bedeutend erhöht wurden.

Spritzt man so viel Curare ein, dass indirekt keine Zuckungen mehr erfolgen, so bleibt wie bei Kaltblütern der Muskel direkt erregbar; jedoch die Zuckungen bleiben hier stets niedriger als im normalen Zustande oder während der Vergiftung mit kleinsten Curaregaben. — Was die Form der Zuckungscurven betrifft, so werden bei kleinsten Curaregaben dieselben nicht nur höher, sondern auch kürzer, welche Verkürzung namentlich den absteigenden Theil der Zuckungscurve betrifft. Der Winkel zwischen auf- und absteigendem Theil wird spitzer, die erste steile Abfallslinie des absteigenden Theils wird länger und die Zuckungsdauer wird um mehr als die Hälfte kleiner, als im normalen Zustande. Die Zuckungsdauer wird im Verhältniss

wieder länger, je niedriger bei steigender Curaregabe die Maximalzuckungen werden.

Wir werden aus Vorausgehendem den Satz ziehen können, dass Curare auf gewisse Theile des Nervmuskelpräparates des Kaninchens *erregbarkeitserhöhend, endlich lähmend* wirkt, sowie dass mit dem Erlöschen der indirekten Erregbarkeit eine Verminderung der Erregbarkeit auch der Muskelfasern eintritt.

Einige angefügte Beispiele mögen vorausgehende Sätze anschaulicher machen.

I. Zum Versuche diente ein kräftiges, in oben angegebener Weise präparirtes Kaninchen.

Als Reiz dienten 3 *Daniell*'che Elemente. Es wnrden die Oeffnungsschläge der secundären Rolle eines *Du Bois*'schen Schlittens als Reize für Nerv und Muskel benützt. Die Oeffnung geschah mittelst eines in den Kreis der primären Rolle eingeschalteten Quecksilberschlüssels.

Am Myographion betrug die ganze Länge des Schreibhebels 16 Cm.; der Anheftepunkt der Sehne lag 2 Cm. von der Axe entfernt; die Spitze des Schreibhebels zeichnete somit die achtfache Höhe der Muskelcontraktion auf den rotirenden Cylinder. In folgender Tabelle sind nnr die gezeichneten höchsten Höhen der Zuckungscurven angegeben; man braucht daher dieselben nur mit 8 zu dividiren, so erhält man die wirklichen Höhen.

Die Axe des Schreibhebels war mit 100 Grm. belastet.

Im Beginn der Versuche wurde durch allmählige Verkleinerung der Rollenabstände der Grad der Reizstärke ermittelt, welcher gerade Maximalzuckungen hervorrief, und derselbe im Verlauf der Untersuchnng beibehalten.

Von *Merk* in Darmstadt bezogenes Curare wurde in 0,6 % Kochsalzlösnng gelöst und in kleinsten Dosen unter die Haut gespritzt.

Nummer.	Bemerkungen	Reiznng d. n. ischiadic.		Direkte Muskelreizung	
		Abstand d. secund. Rolle i. C.	Zuckungshöhe in M.	Abstand d. secund. Rolle i. C.	Zuckungshöhe in M.
I.	Vor der Vergiftung	10	0,0056	5	0,004
		—	—	0	0,004
II.	1. Inj. v. 0,001 C.	10	0,0073	5	0,005
III.	2. Inj. v. 0,001 C.	10	0,011	5	0,005
IV.	3. Inj. v. 0,005 C.	10	0,015	5	0,005
V.	4. Inj. v. 0,01 C.	10	0,010	5	0,006
		10	0,008	—	—
		10	0,006	—	—
		10	0	—	—
		0	0	0	0,002

Anmerkung. Die Zuckungen bei direkter Reizung scheinen keine maximalen gewesen zu sein.

II. Ein kräftiges, 1500 grm. schweres Kaninchen. Apparate und Präparation genau wie in Nr. I. Nur wird die Curarelösung nicht unter die Haut, sondern direkt in die V. jugularis eingespritzt. Ferner wurden statt der maximalen wie in I. die untermaximalen Zuckungen natürlich bei gleichbleibender Reizstärke geprüft.

Ö = Oeffnungs-, S = Schliessungs-Zuckung.

Nummer.	Bemerkungen.	Reizung des Nerven.		Reizung des Muskels.	
		Abstand d. secund. Rolle i. C.	Höhe der Zuckung in M.	Abstand d. secund. Rolle i. C.	Zuckungshöhe in M.
I.	Vor der Vergiftung.	10Ö	0,002	1Ö	0,022
		7	0,0046	5	0,0165
II.	1. Inj. v. 0,001 C.	7	0,010	5	0,015
III.	2. Inj. v. 0,001 C.	7	0,009	5	0,003
		1	0,004	5	0,003
		1	0,004	—	—
IV.	3. Inj. v. 0,002 C.	0	0,001	0Ö	0,003
		0S	0,002	0S	0,004
		0	0	0Ö	0,003

II. Guanidin.

Bei Wiederholung der Versuche konnten wir die Ergebnisse vollständig bestätigen, die *Gergens und Baumann*, später *Putzeys und Swaen* bei Einwirkung des schwefelsauren Guanidin auf die Muskeln der Kaltblüter erhielten, nach denen der Stoff die letzten Enden der motorischen Nervenfasern in den Muskeln so stark reizt, dass fibrilläre, fasciculäre und klonische Zuckungen an denselben auftreten auch nach Zerstörung des Rückenmarks.

Wir versuchten die Einwirkung des Guanidins an Warmblütern, wenn auch zunächst nur, um bei diesen die Reaction der quergestreiften Muskeln gegen dasselbe kennen zu lernen.

Das betreffende kohlensaure Guanidin erhielten wir durch die Freundlichkeit des Herrn Prof. *Wislicenus* aus dem hiesigen chemischen Institut.

Die Ergebnisse unserer an Kaninchen angestellten Versuche waren folgende:

Nach den meisten Injektionen trat sogleich eine zuckende Bewegung der Ohren und sodann der übrigen Körper-und Extremitätenmuskeln ein; es zuckten auch die Muskeln derjenigen Extremität, an der der N. ischiadicus durchschnitten worden war

Die in oben angegebener Weise angeschriebenen Muskelcurven zeigten bei Mengen von 0,06—0,1 Grm. keine wesentliche Aenderung weder der Höhe noch der Form der Curven bei Maximalreizen. Die Höhe der Zuckungen nahm erst immer mehr zu bei grösseren Gaben, die alle in die v. jugularis gespritzt wurden; die Form der Zuckungscurve änderte sich dahin, dass das Maximum der Zuckung länger bestehen blieb, und daher der auf- und absteigende Theil der Curve nicht mehr in einem spitzen Winkel, sondern durch eine kleine fast horizontale gerade Linie miteinander verbunden wurden; auch dauerte es längere Zeit, bis der absteigende Theil der Curve wieder zur Abscisse zurückkehrte.

Bei gleichbleibenden Reizstärken wuchsen in der angegebenen Weise nur bei Reizung vom Nerven aus die Maximalzuckungen; bei direkter Reizung des Muskels zeigten sie sich wie vor der Vergiftung.

Bei Gaben bis zu 0,8 Grm. im Ganzen bleibt die Zuckungshöhe bei Reizung vom Nerven aus immer dieselbe; dagegen steigt jetzt bei direkter Muskelreizung die Zuckungshöhe noch weiter an.

Hier ein Versuchsbeispiel:

Ein Kaninchen in der früher angegebenen Weise präparirt.

Es wurde dagegen zum Unterschied von früher ein *Marey*'sches Myographion mit Federspannung als Belastung angewendet. Die Länge des ganzen Schreibhebels von Axe zur Spitze betrug 21 Cm., der Muskel wurde mittelst eines starken Fadens 3 Cm. von der Axe entfernt befestigt. Man erhält sonach die wirkliche Muskelverkürzung, wenn man die gezeichnete durch 7 dividirt.

2 *Daniell*'sche Elemente.

Nummer.	Bemerkungen.	Reiz des n. ischiadic.		Direkte Muskelreizung.	
		Abstand d. secund. Rolle i. C.	Zuckungshöhe.	Abstand d. secund. Rolle i. C.	Zuckungshöhe.
I.	Vor der Vergiftung.	5	0,006 M.		
		0	0,006	0	0,002
II.	Einspritzung von 0,2 kohlensauren Guanidin				
	1 Minute später	0	0,010	0	0,002
	5 Minuten später	0	0,013	0	0,002
III.	Weitere Einspritzung von 0,6 kohlensaurem Guanidin.	0	0,013	0	0,004

Gegen diese Ergebnisse, dass kleinste Curaregaben vorübergehend, verhältnissmässig grosse Guanidingaben *längere Zeit hindurch erregbarkeitserhöhend* auf das lebende Nervmuskelpräparat der Warmblüter einwirke, so dass die Maximalzuckungen bei gleichbleibender Reizstärke um das Doppelte und Dreifache ihrer normalen Höhe anwachsen, könnte nur ein Einwand erhoben werden. *Kronecker* hat bereits an sehr reizbaren Kaltblütermuskeln gefunden, dass der eigentliche Maximalreiz für den frischen Muskel gar nicht zu ermitteln ist, weil auch ohne Verstärkung der noch untermaximalen Reize beider Stromrichtungen die folgenden (60—100) Zuckungen etwas wachsen, während die späteren schnell abnehmen, um dann erst (nach abermals 100 Zuckungen) sich den von ihm weiter gefundenen Gesetzen zu fügen[1]).

So fanden auch wir bei allen bis jetzt von uns angestellten Ermüdungsversuchen an den lebenden Muskeln von Warmblütern ein allmähliges Ansteigen der maximalen Zuckungshöhen bis zu einem bestimmten Maximum, von wo aus dann der Abfall der Ermüdungslinie eintrat. Es könnte sonach behauptet werden, die von uns beobachtete Zunahme der Zuckungsmaxima nach Curare und Guanidin fiele obiger Eigenthümlichkeit reizbarer Muskeln zur Last.

Jedoch wäre hier dieser Einwand nicht stichhaltig; denn 1) hatten wir uns vor Einspritzen des Giftes durch eine grössere Zahl von angeschriebenen Zuckungen des normalen Muskels der Constanz der Zuckungshöhen versichert; 2) wachsen in dem ersten Stadium der wachsenden Maximalzuckungen die einzelnen aufeinanderfolgenden Zuckungen höchstens um einige Milli-Millimeter; in unseren Versuchen aber treten zwischen zwei aufeinander folgenden Zuckungen, zwischen denen nur die Vergiftung liegt, enorme Differenzen auf, so dass die unmittelbar folgende Zuckung um das Doppelte, ja Dreifache höher ist, als die vorausgegangene. Es kann daher die enorme Verstärkung der Maximalzuckungen nur auf die angewendeten Gifte bezogen werden.

III. Veratrin.

A. Geschichtliches.

Kölliker[2]) war der Erste, der das Veratrin als ein Muskel- und Herzgift erkannte und klar aussprach, dass es auf die

---

[1]) Monatsberichte d. k. Akad. d. Wiss. in Berlin 1870. S. 638.

[2]) *Virchow's* Archiv B. 10. S. 257—272.

Muskulatur spezifisch wirkt, nicht aber auf die motorischen Nervenstämme. *Bezold*[1]) widersprach letzterer Behauptung und vindicirte dem Veratrin auch einen Einfluss auf die motorischen Nerven, in welchen so gut, wie im Muskel der Erregungsprozess den Reiz längere Zeit überdauere.

Fick und *Böhm*[2]) rehabilitirten durch sehr genaue Versuche und kritische Prüfung der *Bezold*'schen Argumente die *Kölliker*'sche Deutung des Veratrin als Muskelgift und suchten die Natur der durch das Veratrin im Muskel hervorgerufenen Veränderungen zu erforschen. Während *Bezold* die Nachdauer der Zusammenziehung als eine Nachdauer des Erregungsprozesses über die Zeit hinaus auffasste, setzen *Fick* und *Böhm* auseinander, dass man sich vom Wesen des Veratrinmuskelzustandes ganz verschiedenartige Vorstellungen machen könne; es sei denkbar, dass die Anwesenheit des Veratrin im Muskel den ersten Akt des chemischen, die Contraktion bedingenden Prozesses begünstigt, so dass auf einen momentanen Reizanstoss die verkürzende Substanz in reichlicherem Maasse und während längerer Zeit gebildet würde (wie *Bezold* annimmt); es sei aber auch zweitens denkbar, dass durch die Anwesenheit des Veratrin der Restitutionsprozess (der der Muskelerschlaffung zu Grunde liegt) erschwert und verzögert werde. Dadurch würde ebenfalls die Contraktion zu einer dauernden gemacht, ohne dass die verkürzende Substanz in reichlicherem Masse gebildet zu sein brauchte, als sonst nach einem Momentanreize. Es würde eben nur ihre Beseitigung durch weitere Verbrennung gehindert. Um zu einer Entscheidung über die beiden Möglichkeiten zu kommen, stellen *Fick* und *Böhm* folgende Ueberlegung an:

„Man werde unbedenklich annehmen dürfen, dass sowohl der Restitutions- wie der Erregungsprozess Vorgänge sind, bei denen die chemischen Kräfte im Ganzen Arbeit leisten, bei denen aber, soweit nicht andere Kräfte überwunden werden, Wärme erzeugt wird. Wenn nun die Dauer der Zusammenziehung beim Veratrinmuskel blos auf einer Hemmung des Restitutionsprozesses und nicht auf einer Steigerung des Erregungsprozesses über das normale Mass hinaus beruht, dann müsste sich bei einer durch einen Momentanreiz ausgelösten Veratrin-

[1]) Untersuchungen aus dem phys. Labor. in Würzburg. Heft I. 1867.
[2]) Verh. d. phys. med. Gesellschaft i. Würzburg. N. F. III. S. 198.

zusammenziehung der Muskel noch weniger erwärmen, als bei einer normalen Zuckung. In der That wären ja alsdann bei der Veratrinzuckung wärmebildende Prozesse auf einen längeren Zeitraum vertheilt, welche bei der nomalen Zuckung fast in einem Augenblicke stattfinden. Beruhe dagegen die Dauer der Zusammenziehung in dem Veratrinzustande darauf, dass nach einem einmaligen Reizanstosse der Erregungsprozess intensiver und vielleicht auch während längerer Zeit stattfindet, so dass der zusammenziehende Stoff reichlicher gebildet wird, dann müsse bei einer Veratrinzusammenziehung die Temperatur des Muskels mehr steigen als bei einer normalen Zuckung. Versuche mit dem *Heidenhain*'schen Apparat zur Messung der Muskelwärme ergeben, dass die Veratrinzusammenziehung auf einen einfachen Reiz viel mehr Wärme gibt als eine Normalzuckung, dass also die Nachdauer der Zusammenziehung im Veratrinzustande auf einer grösseren Intensität des chemischen Prozesses beruht, nicht etwa auf einer blossen Verzögerung des Restitutionsprozesses.

Die Zuckungen des veratrinisirten Muskels unterscheiden sich, wie bereits *Bezold* angibt, auf 3fache Weise:

a. Einfacher Schliessungs- und Oeffnungsinduktionsschlag.

1) Der Muskel zieht sich rasch ad maximum zusammen, und dehnt sich dann sofort rasch ein klein wenig und weiterhin langsam wieder aus; das diesem Verlauf entsprechende Myogramm ist annähernd ein rechtwinkliches Dreieck, dessen Hypotenuse die Dehnungslinie, dessen eine Kathete die Zusammenziehungslinie ist.

2) Rasche Zusammenziehung ad maximum, unmittelbar darauf rasche Wiederausdehnung um ein namhaftes Stück, hierauf langsame, nochmalige Zusammenziehung und langsame Dehnung. Das Myogramm gleicht einer dikroten Pulscurve. Die zweite langsame Zusammenziehung kann die erste an Grösse übertreffen, ihr gleich kommen oder hinter ihr zurückbleiben.

3) Anfänglich rasche, dann langsamer werdende Zusammenziehung, hierauf mehr oder weniger lang dauerndes Zusammengezogenbleiben, dann langsame Wiederausdehnung.

Zwischen diesen Formen kommen alle Uebergänge vor. Es hängt lediglich vom Zustande des Muskels ab, ob die eine oder die andere Form von Zusammenziehung erscheint, und ein Muskel, der eine dieser Formen bei direkter Reizung zeigt, der zeigt dieselbe Form auch bei Reizung seiner Nerven.

b. Tetanisirung des Veratrinmuskels.

Nach *Bezold* ist klar, dass, wenn man statt des einfachen Induktionsschlages wiederholte elektrische Schläge auf Nerv und Muskeln einwirken lässt, zur Erzielung eines dauernden Tetanus, nicht wie beim normalen Froschmuskel mindestens 15 elektrische Schläge in der Stunde das Präparat treffen müssen, sondern es hier genügt, alle 2—3″ einen Induktionschlag durch Nerv und Muskel zu schicken. Der folgende Induktionsschlag findet ja bei ausgesprochener Vergiftung des Muskels diesen noch im Maximum der Verkürzung, in welche derselbe durch den vorhergehenden versetzt worden war.

Nach *Fick* und *Böhm* sieht man, wenn alle halbe Sekunden den Nerv ein Schlag trifft, dass alle Zuckungen sich zusehr annähernd gleicher Höhe erheben, welche nur von Fall zu Fall eine kaum merkliche Abnahme erleidet, die offenbar durch die Ermüdung des Muskels bedingt ist.

Ist dieser eben beschriebene Veratrinmuskelzustand aber ein Tetanus?

Kölliker und *Bezold* hatten, ohne sich weiter zu bedenken, die eigenthümlichen Contraktionen des Veratrinmuskels tetanische genannt. *Fick* und *Böhm* erklären, dass nach ihren darüber an gestellten Versuchen die Zusammenziehung des Veratrinmuskels auf Einzelreiz nicht als „Tetanus“ sich erwiesen habe.

Buchheim und *Weyland*[1]) verglichen die Intensität des deletären Einflusses des Veratrin auf den Muskel bei direkter Einwirkung auf einander.

Sie schreiben die Muskelcurven an einem *Helmholtz*'schen Myographion an. Wie *Bezold* für das Veratrin nachgewiesen hat, führen nicht alle Vergiftungsgrade dieses eigenthümliche Verhalten des Muskels herbei, sondern nur bei mässigen Gaben tritt jene Muskelkrankheit recht prägnant auf. Nach den oben Genannten genügen hiezu für das Veratrin $^1/_{20}$—$^1/_{30}$ mgrmm. Sie applicirten Veratrin in subcutanen Injektionen und warteten mit der Herstellung des Muskelpräparates bis jene charakteristische Schwerbeweglichkeit eintrat. Sie erhielten dann folgendes Resultat für Veratrin.

---

[1]) Vgl. Untersuchungen über Veratrin, Sabadillin, Delphinin etc. *Eckhard's* Beiträge zur Anat. und Physiol. Giessen 1869. B. V.

Während eine normale Curve etwa die Hälfte bis zwei Drittel des Umfangs des Cylinders in Anspruch nimmt, waren, um eine ganze Veratrincurve zu übertragen, etwa 30—35 Umdrehungen nöthig. Das Stadium der latenten Reizung ist dabei von normaler Länge. Die Dauer der Reizbarkeit war bei dieser Muskelaffektion nicht wesentlich verkürzt, so dass die genannten Forscher im Stande waren, mit einem Präparat mehrere Curven darzustellen. Bei grösseren Dosen trat rasches Absterben des Muskels ein und es lieferten solche Muskeln Curven, die, abgesehen von der geringeren Höhe, vollständig den Charakter der normalen Curven zeigten.

Wir prüften nun *das Verhalten des Veratrin gegen Warmblüter.*

A. Einwirkung von Veratrin auf den frischen, unermüdeten, lebenden Kaninchenmuskel.

Wir machten am frischen lebenden Kaninchenmuskel 2 Versuchsreihen, indem wir das eine mal immer nur sehr kleine Veratrinmengen in die V. jugularis einspritzten, die Einspritzungen aber öfter wiederholten, und indem wir das andere mal gleich eine tödtliche, in 3 Minuten das ganze Thier tödtende Gabe der Blutmasse einverleibten. In beiden Fällen wurden immer kurz nach der Injektion die Muskelcurven angeschrieben.

Nun zeigte sich bei der Versuchsreihe, bei den öfter wiederholten Einspritzungen kleiner Dosen, dass nach den ersten Gaben von 0,002 Gr. Veratrin die Hubhöhen des Muskels sowohl bei direkter wie indirekter Reizung immer kleiner wurden und zwar mit jeder Gabe immer fortschreitend kleiner; zugleich fehlte das charakteristische gedehnte zweite Stadium des Veratrinmuskels, so dass also wahrscheinlich diese Verkleinerung der Hubhöhe nicht durch direkte Veratrinwirkung, sondern secundär bedingt war vielleicht durch Aenderung der Circulations- und damit der Ernährungsverhältnisse des Muskels. Erst jetzt nach einer weiteren einverleibten Dosis von 0,001 Gr. Veratrin trat mit den charakteristischen Curvenformen eine bedeutende Steigerung der Hubhöhe ein, die sich bei weiterer Gabe auf die doppelte Höhe gegenüber der normalen erhob und zwar sowohl bei direkter Reizung wie indirekten; der erste Theil der Curven, welcher der allmähligen Verkürzung entspricht, stieg wie im normalen Zu-

stande steil in die Höhe, jedoch mehr als doppelt so hoch; das Stadium der stärksten Verkürzung dauerte aber eine Zeit lang an und nahm dann nur sehr allmählig ab, so dass der zweite Theil der Curve fast eine gerade Linie bildete, die in einem sehr grossen abgerundeten Winkel sich an der senkrecht aufsteigenden abtrennte und nur sehr langsam, ohne jede Knickung, wieder auf die Abscissenlinie zurückkehrte.

Diese Steigerung der Hubhöhe dauert noch eine Reihe von Zuckungen fort, nimmt dann aber von selbst wieder ab, ohne dass weiter Veratrin eingespritzt wurde, und der Muskel ermüdet nun um ein bedeutendes rascher, als ein unvergifteter, normaler Muskel; sehr bald werden vom Nerven aus gar keine Zuckungen mehr hervorgerufen, und bei direkter Reizung vom Muskel aus werden nur bei den stärksten Reizen Minimalzuckungen ausgelöst. Auch hier bei dieser rascheren Abnahme mögen wieder Aenderungen der Circulationsverhältnisse mit im Spiel sein.

Bei der zweiten Versuchsreihe, bei der wir tödtliche Gaben dem Thiere einverleibten, so dass dessen Tod binnen mehrerer Minuten eintrat, erhielten wir, indem wir unmittelbar nach der Vergiftung die Muskel Curven anschreiben liessen, sofort die charakteristischen Veränderungen der Curvenformen, aber die Zuckungshöhe niedriger als im Normalzustande.

Im Folgenden einige Beispiele:

I. In gewöhnlicher Weise war ein sehr kräftiges Kaninchen präparirt.

Marey'sches Myographion mit Federspannung, statt Gewichtsbelastung. Gesammtlänge des Schreibhebels 210 Mm.; Entfernung der Spitze desselben vom Muskelansatze 180 Mm. Um die wirkliche Maximalverkürzung zu erhalten, muss man daher die gezeichnete Hubhöhe mit 7 dividiren. 2 *Grove*'sche Elemente. Oeffnungsschläge der secundären Rolle eines *Du Bois*'schen Schlittens. Maximalzuckungen.

Nummer.	Zustand des Muskels.	Reizung vom N. aus.		Direkte Muskelreizung.	
		Abstand d. secund. Rolle i. C.	Zuckungs-höhe in Mm.	Abstand d. secund. Rolle i. C.	Zuckungs-höhe in Mm.
I.	Vor Vergiftung	3	0,013	—	—
		3	0,013	—	—
				3	0,0055
				3	0,0055
II.	0,002 Grm. Veratrin	3	0,0095	—	—
	1. Einspritzung.	3	0,010	—	—
		3	0,010	—	—
		3	0,010	—	—
				3	0,006
				3	0,006
				3	0,0055
				3	0,0055
III.	0,002 Grm. Veratrin	3	0,0085	—	—
	2. Einspritzung.	3	0,0085	—	—
		3	0,0085	—	—
		0	0,0085	—	—
				3	0,005
				3	0,005
				0	0,005
				0	0,0045
IV.	0,001 Grm. Veratrin	3	0,022	—	—
	3. Einspritzung.	3	0,0235	—	—
		0	0,0255	—	—
	(Veratrinform der Zuck-	3	0,023	—	—
	ungscurven.)	3	0,023	—	—
				0	0,0175
V.	0,002 Grm. Veratrin	3	0,025	3	0,009
	4. Einspritzung.	3	0,0235	3	0,008
		0	0,0130	3	0,007
	(Veratrinform.)	3	0,0105	3	0,006
		3	0,0090	0	0,006
		3	0,009	"	0,0055
		3	0,008	"	0,005
		0	0,005	"	0,005
		"	0,005	"	0,0045
		"	0,0045	"	0,004
		"	0,0045	"	0,0035
		"	0,0045	—	—
		"	0,0045	—	—
		"	0,0045	—	—
		"	0,004	—	—

Nummer.	Zustand des Muskels.	Reizung vom N. aus.		Direkte Muskelreizung.	
		Abstand d. secund. Rolle i. C.	Zuckungshöhe in Mm.	Abstand d. secund. Rolle i. C.	Zuckungshöhe in Mm.
V.		0	0,004	—	—
		„	0,0035	—	—
		„	0,003	—	—
		„	0,003	—	—
		„	0	0	0,003
	Vom Nerven aus sind jetzt keine Zuckungen mehr auszulösen.			„	0,0025
				„	0,002
				„	0,002
				„	0,002
				„	0,002
				„	0,0015
				„	0,0015
				„	0,0015
				„	0,001
				Auf 0,001 erhält sich die Hubhöhe noch bei den nächsten 70 Zuckungen, um sodann weiter auf 0,0005 zu fallen.	

II. Kaninchen in gewöhnlicher Weise präparirt u. s. w.

Die Maximalzuckungen bei 5 RA (Oeffnungsschlag durch die Nerven gehend) hatten stets eine Höhe von 6,5 Mm.

Es wurden 0,03 Grm. Veratrin in die V. jug. gespritzt und sodann alle 5 Secunden der Nerv mit Oeffnungsschlägen bei 5 RA gereizt; gleich die ersten Zuckungen hatten den langgestreckten Veratrincharakter und folgende Hubhöhen:

5	Secunden	nach	Vergiftung	8,0	Mm.
20	„	„	„	5,5	„
30	„	„	„	5,5	„
45	„	„	„	5,5	„
60	„	„	„	5,0	„
120	„	„	„	2,0	„
150	„	„	„	2,0	„

2 Minuten nach der letzten Zuckung trat der allgemeine Tod (Herz-Respirations-Muskel-Tod) ein.

B. Einwirkung kleiner Veratringaben auf den schwach curarisirten lebenden Muskel.

Werden Kaninchen nicht stark curarisirt, so dass auch noch vom Nervenstamm aus schwache Muskelzuckungen durch einen Oeffnungsschlag erregt werden konnten, so erzeugte eine nachfolgende Injektion kleiner Veratringaben in eine Vene folgende Veränderungen am Nervmuskelpräparat und dessen Erregungszuständen:

Bei indirekter Reizung vom N. ischiadicus aus wurden bei gleichbleibenden Rollenabständen die maximalen Muskelzuckungen eher etwas kleiner als vor der Veratrinvergiftung.

Bei direkt durch den Muskel gehendem Oeffnungsschlag dagegen wurde unter gleichbleibenden Reizstärken die maximale Muskelzuckung enorm (mehrmals um das Doppelte) höher, als vor der Vergiftung, dabei wurde auch die Zuckungsform verändert; die auf- und absteigenden Theile der Muskelcurve stiessen nicht mehr unter einem spitzen Winkel zusammen, sondern waren in Folge längerer Andauer und sehr allmähliger Abnahme des Stadiums der stärksten Verkürzung durch einen etwas abgeflachten Kreisbogen mit einander verbunden; auch dauerte es viel länger, bis die Spitze des Schreibhebels wieder auf die Abscissenlinie zurückkehrte, wenn auch nicht so lange, wie bei den Kaltblütern. Im Folgenden ein Versuch:

I. Das Kaninchen wurde ebenso präparirt und die nämlichen Apparate benützt wie in den Curare-Versuchen I und II. Nur wurden blos 2 *Daniell*'sche Elemente angewendet. Das Veratrin war von *Merk* in Darmstadt bezogen.

Es wurde zuerst 0,001 Grm. Curare in die V. jugularis eingespritzt. Vor der Vergiftung ergab der vom Nerv aus mit einem Oeffnungsschlag gereizte Wadenmuskel eine Hubhöhe von 0,0115 Meter bei 15 Cm. RA.; nach der Curarevergiftung bei denselben Rollenabständen und Oeffnungsschlägen eine Hubhöhe von 0,0130 Meter; es hatte also auch hier die kleine Curaregabe wieder erregbarkeitserhöhend gewirkt.

Nach zwei weiteren Injektionen von zusammen 0,002 Grm. Curare nahmen die Zuckungshöhen immer mehr ab, bei direkter und noch mehr bei indirekter Reizung. Endlich betrug die Maximalzuckung bei den stärksten Reizen (o RA.)

bei indirekter Reizung 0,004 Meter
„ direkter „ 0,012 „

Jetzt wurden 0,002 Grm. Veratrin in die Jugularis gespritzt.

Bei indirekter Reizung wurde keine grössere Zuckung mehr erzielt; wohl aber bei direkter Muskelreizung; bei o RA hob nun der Muskel die Schreibhebelspitze um 0,030 Meter in die Höhe mit gleichzeitiger starker Aenderung der Curvenform.

II. Ueber Ermüdung und Erholung des quergestreiften Muskels der Warm- und Kaltblüter.

Von

Prof. J. M. ROSSBACH und Dr. K. HARTENECK.

Wir legen in Folgendem unsere Studien über die Ermüdung des lebenden Warmblütermuskels vor [1]) und geben zur Einleitung einen Ueberblick über die ausgezeichneten Arbeiten *Kronecker*'s, *Tiegel*'s, *Funke*'s und Anderer über die Gesetze der Ermüdung an dem Kaltblütermuskel.

A. Versuche am Kaltblütermuskel.

An *Kaltblütern* sind bis jetzt folgende Gesetze und Thatsachen gefunden worden.

I. Steigerung der Muskelreizbarkeit im Beginne der Reizversuche.

Bevor der auf Reize fortwährend zuckende Muskel zu ermüden anfängt, macht er ein Stadium durch, in welchem sogar seine Reizbarkeit gleich stark bleibenden Reizen gegenüber zunimmt. Die Contractionsgrösse des Froschmuskels wächst nämlich, wie schon *A. W. Volkmann* [2]) gefunden, im Beginne der Reizung, allerdings, wie er meint, nur bei ganz schwachen Reizen und ganz frischen Muskeln. *Kronecker* [3]) beobachtete bei sehr reizbaren Muskeln (besonders während der Laichzeit), dass auch ohne Verstärkung der untermaximalen Reize beider Stromesrichtungen die ersten hundert Zuckungen etwas wachsen, während

---

[1]) Eine kurze Mittheilung unserer Versuche haben wir bereits in *Pflüger*'s Archiv Bd. 15 S. 1 gegeben.

[2]) *Pflüger*'s Archiv III, 7 u. 8 S. 372.

[3]) Monatsber. d. Acad. d. Wissensch. zu Berlin 1871, S. 638.

dann die folgenden hundert schneller abnehmen als nach seinem Gesetze des geradlinigen Abfalles zu erwarten war. Er folgert aus dieser Erscheinung, dass für den frischen Muskel gar kein Maximalreiz zu ermitteln sei. Nach *Tiegel*[1]), der diese Erscheinung genauer verfolgte, tritt beim curarisirten, blutdurchströmten, direct gereizten Muskel, wenn der Anfangsreiz minimal genommen wird, kein Ansteigen der Zuckungshöhe auf, dieselben fallen vielmehr rasch und geradlinig ab; dagegen wachsen bei untermaximalen Anfangsreizen die Höhen der 200 bis 500 ersten Zuckungen continuirlich an, dann bleiben sie während 1000—2000 Zuckungen bis $1/4$ mm. gleich hoch und sinken dann langsam und continuirlich ab. Wird aber der Muskel gleich von Anfang an von maximalen Reizen getroffen, so nimmt die Höhe der 100—300 ersten Zuckungen um das doppelte zu, von da aber fällt sie geradlinig ab und verhält sich der Muskel gegen jegliche Reize, auch gegen untermaximale und minimale, wie ein blutloser.

Wenn man den blutdurchströmten, curarisirten Muskel in regelmässigen Intervallen mit maximalen und untermaximalen Reizen bearbeitet, so röthet sich nach *Tiegel*[2]) der blassrosa gefärbte Muskel mit zunehmender Arbeit mehr und mehr und kommt es nicht selten zur Bildung von Blutextravasaten. Aus diesen Versuchen schliesst *Tiegel*, dass die nächste Ursache für das Ansteigen der Hubhöhe im Blute liege; auf dieselbe Ursache führt er auch die Unregelmässigkeit in der Zuckungshöhe, die der unvergiftete Muskel gegenüber dem vergifteten zeigt, zurück.

Dieselben Gesetze gelten nach ihm auch für den unvergifteten, blutdurchströmten Muskel, wenigstens bei maximalen und minimalen Reizen, während auf untermaximale Reize der Muskel etwas unregelmässig reagirt, doch ist auch eine aufsteigende Phase in den Hubhöhen zu constatiren.

Eine weitere beim Beginne der Reize auftretende Erscheinung ist die von *Hermann*[3]) und *Kronecker*[4]) unabhängig von einander gesehene und beschriebene, dann von *Tiegel*[5]) näher erforschte

[1]) Abdruck aus Sitzungsber. der math.-phys. Class. d. k. sächs. Akad. der Wissensch. 1875, S. 37 flgd.

[2]) L. c. S. 42 u. 44.

[3]) De tono ac motu musculorum nonnulla, Berolini 1859.

[4]) Monatsber. d. k. preuss. Akad. d. Wissensch. zu Berlin 1871, S. 639.

[5]) *Pflüger*'s Archiv XIII, 1, S. 71 flgd.

und „Muskelcontractur“ [Verkürzungsrückstand, *Hermann*[1])] genannte Erscheinung. Nach *Tiegel* findet sie sich besonders bei lange in kalten Zimmern aufbewahrten ungefütterten Winterfröschen und besteht darin, dass der Muskel, ob schwach belastet oder überlastet, auch während des Intervalles zwischen zwei Zuckungen etwas contrahirt bleibt; diese Erhebung wächst dann noch während mehrerer Zuckungen, um dann allmählig abzunehmen. Die Contractur tritt nach *Tiegel* nur bei directer Muskelreizung ein sowohl beim blutlosen als blutdurchströmten Muskel. Befindet sich der Muskel im Zustande der Contractur, so treten bei indirecter Reizung (durch den Nerven) keine oder nur minimale Zuckungen auf. Besonders prägnant trat die Contractur während weniger Tage auf, wo sie dieselbe Höhe erreichte, wie die mit ihr ausgelöste Zuckung.

Die Stromstärke hat auf die Höhe der Contractur ähnlichen Einfluss wie auf die Zuckungshöhe; je stärker der Strom, desto höher die Contractur; nur eine Differenz zeigt sich, indem bei Verminderung des maximale Zuckungen hervorbringenden Rollenabstandes noch eine weitere Steigerung der Contractur auftritt; unabhängig ist die Contractur von der Stromesrichtung. Während sie durch die Oeffnungsschläge der secundären Spirale eines *Du Bois* Schlittens immer in ausgezeichneter Weise auftritt, ist sie bei Schliessungsschlägen nur sehr schwach, nur bei übereinander geschobenen Rollen etwas deutlicher zu constatiren, so dass sich die Schliessungsschläge wie untermaximale Oeffnungsschläge verhalten.

Im Zustande der Contractur ist der Muskel weniger elastisch als im normalen; auch durch ein noch so grosses Gewicht gelingt es nicht, den in Contractur befindlichen Muskel über seine normale Länge zu dehnen.

II. Die Ermüdung des blutleeren Kaltblütermuskels.

a) Bei directen Maximal- und Untermaximalreizen.

Kronecker[2]) fand bei seinem blutleeren, direct gereizten Froschmuskel folgendes Gesetz: Die Ermüdungslinie (d. h. die

---

[1]) *Pflüger's* Archiv XIII, 6 u. 7, S. 370.

[2]) Ber. d. math.-phys. Gesellsch. d. k. sächs. Akad. d. Wissensch. 1871 S. 718.

Linie, welche die Spitzen der einzelnen Hubhöhen miteinander verbindet) des in gleichen Zeitintervallen mit gleich starken (maximalen) Inductionsschlägen gereizten, *überlasteten* Muskels ist eine gerade Linie. Dasselbe Gesetz gilt nach *Tiegel* [1]) auch für untermaximale Reize, vorausgesetzt, dass der Muskel curarisirt war, während der unvergiftete sich manchmal wie der vom Nerven aus (s. S. 29) gereizte verhielt. Dasselbe Gesetz gilt nach *Kronecker* und *Tiegel* auch für den *belasteten* Muskel und tritt ein wesentlicher Unterschied erst dann ein, wenn die Zuckungshöhe des belasteten Muskels kleiner wird als die Dehnung des ruhenden Muskels durch das angehängte Gewicht, indem von da ab die Ermüdungslinie einer Hyperbel ähnlich wird, deren eine Asymptote die Dehnungslinie des ruhenden Muskels ist.

b) Bei indirecter Reizung der Muskelnerven.

Reizt man den Muskel von seinem Nerven aus in derselben untermaximalen Schlittenstellung, so zeichnet der blutlose Muskel eine untermaximale geradlinige Ermüdungslinie. Bei Verstärkung der Reize, d. h. wenn man die Rollen einander nähert, tritt eine Reihe von neuen Erscheinungen ein, die weiter unten S. 181 besprochen werden sollen.

III. Form der Zuckungscurve im Verlaufe der Ermüdung.

Nach *A. W. Volkmann* [2]) nimmt im Laufe der Ermüdung die Zeitdauer der Muskelcontraction unter immer mehr abnehmender Contractionsgrösse bis zu einer gewissen Grenze zu, jenseits derer die Contractionsdauer wieder abnimmt. Nach ihm braucht in allen Ermüdungsstadien der Muskel gerade so viel Zeit, um die Zuckungshöhe zu erreichen als von da bis zum Abfall auf die Abscisse. — Ganz anders lauten *Funke*'s [3]) Angaben, welcher den ausser Circulation gesetzten, belasteten Gastrocnemius des Frosches in regelmässigen Intervallen mit maximalen, gleichgerichteten, in gleichbleibender Stärke erfolgenden Oeffnungsinductionsschlägen reizte. Er unterscheidet an der Zuckungsform drei Phasen, eine

[1]) Abdruck aus den Ber. der k. sächs. Akad. 1875 S. 15.
[2]) L. c. S. 373 u. 374.
[3]) *Pflüger*'s Archiv VIII, S. 213 fgd.

ansteigende Phase, die mehr oder weniger rasch und hoch sein kann, eine zweite von dieser Höhe rasch abfallende und eine dritte, in welcher der Muskel langsam zu seiner ursprünglichen Länge zurückkehrt. Nach *Funke* ist die Veränderung der Zuckung im Ermüdungsverlaufe eine solche, dass die Zuckungsdauer wächst, doch so, dass der ungleich grössere Theil dieser Zunahme an Zeit auf die Wiederverlängerung des contrahirten Muskels kommt und zwar ist die Streckung so bedeutend, dass die geringe Abnahme der Steilheit des aufsteigenden Theils dagegen verschwindet.

Ausser dieser mehr und mehr zunehmenden Streckung der Curve bei steigender Ermüdung wird auch die Form besonders des absteigenden Theils der Curve modificirt, indem sie mehr und mehr den Charakter einer freien Fallcurve einbüsst und der Muskel nur träge dem Zuge des angehängten Gewichtes folgt, welches ihn zu seiner ursprünglichen Länge zurückzubringen strebt. Die beim frischen Muskel am Ende der Curve auftretenden elastischen Nachschwingungen nehmen als erstes Zeichen der eintretenden Ermüdung an Zahl und Schwingungsgrösse ab (schon von *Volkmann* gesehen), bis sie endlich ganz verschwinden und zwar treten die Ueberdehnungen d. h. die Ueberschreitungen der Abscissenlinie nach unten, zuerst zurück, während die Nachschwingungen um so länger sich erhalten, je zahlreicher und ausgiebiger sie Anfangs auftraten. Ist der Muskel noch weiter in der Ermüdung vorgeschritten, so verlassen die Nachschwingungen die Abscisse und erheben sich mehr und mehr über dieselbe.

Auch der aufsteigende Curventheil büsst an Steilheit ein, während im absteigenden Theile die anfangs scharf getrennte Phase des rascheren und langsameren Abfallens unmerklich in einander übergehen. In den mittleren Ermüdungsstadien zeigt sich öfters die von *Funke* „Nase“ genannte Erscheinung, eine Ausbuchtung in der Phase des rascheren Abfalles der Zuckungslinie mit zur Abscisse concaver Krümmung.

Ein *überlasteter* Muskel zeichnet im Verlaufe der Ermüdung Curven, bei denen die dritte Phase vollständig fehlt; erst in dem Ermüdungsstadium, wo auch beim belasteten Muskel die Curve geradlinig vom Gipfel abfällt, zeigt sich eine längere Nachdehnung; oft verschwinden aber die Zuckungen des überlasteten Muskels, ehe es zu dieser Nachdehnung kommt. Wird ein überlasteter Muskel, wenn seine Zuckungen gerade verschwunden sind, zu

einem belasteten gemacht, so dass hierdurch seine neue Abscisse unter die der Ueberlastung herabsinkt, so beschreibt er von der neuen Abscisse aus Zuckungen, die gerade die Höhe der früheren Abscissenaxe erreichen und in ihrer Form einem unter gleichen Verhältnissen arbeitenden belasteten Muskel in einem früheren Ermüdungsstadium entsprechen.

IV. Variabeln bei den Ermüdungsversuchen.

1. Physiologischer Zustand des Thieres.

Schon *Du Bois-Reymond* hat in seinen Untersuchungen über thierische Elektricität darauf hingewiesen, von wie grossem Einflusse die kosmischen und meteorologischen Verhältnisse auf das Froschpräparat, wie im allgemeinen die Reizbarkeit im Frühlinge vor der Begattung am grössten und längsten andauernd, während sie im heissen Sommer am geringsten ist.

Nach *Funke*[1]) sind schon die ersten Zuckungen bei lange gefangen gehaltenen Winterfröschen von längerer Dauer, indem der abfallende Theil der Curve viel länger ist und auch viel rascher an Streckung zunimmt; Thatsachen, die darauf hinweisen, dass sowohl die chemischen Processe, die der Erregung zu Grunde liegen, als auch die Ausgleichung derselben bei diesen Thieren viel langsamer vor sich gehen. Dagegen waren diese Thiere sehr schwer zu erschöpfen und daher an ihnen die längsten Zuckungsreihen zu erlangen. Die langsamste Zunahme der Zuckungsdauer, die längste Erhaltung der Nachschwingungen fand sich bei kurz vor der Begattung gefangenen Thieren, während umgekehrt die schnellste Zunahme der Zuckungsdauer bei durch das Zeugungsgeschäft erschöpften Thieren auftrat. — Eine eigenthümliche Erscheinung hat *Kronecker*[2]) bei einigen Thieren (nach der Laichzeit) beobachtet, indem eine weitere Steigerung starker Reize plötzlich kleinere Zuckungen hervorbrachte. — Ueber den Einfluss der Jahreszeit auf den „Contractur" benannten Zustand ist schon oben (S. 23) berichtet.

---

[1]) L. c. S. 237 u. 238.

[2]) Monatsb. d. k. preuss. Akad. d. Wissensch. Berlin 1870 S. 639.

2. *Einfluss der Grösse der Lastung.*

Nach *Funke*[1]) eilt der schwerer belastete Muskel unter sonst gleichen Versuchsbedingungen stets dem weniger belasteten in seiner Ermüdungsstreckung voraus und nehmen auch seine Zuckungshöhen rascher als die des letztern ab, besonders von jenem Zeitpunkte an, wo sie kleiner werden als die Dehnung des ruhenden Muskels durch das belastende Gewicht. Wird in der Folge der durch schwere Gewichte ermüdete Muskel, ohne dass eine Pause eintritt, entlastet, so zeigt die Curve Höhe und Dehnung eines früheren Ermüdungsstadiums.

Kronecker[2]) lehrt, dass der Unterschied in der Höhe der einzelnen aufeinander folgenden Hubhöhen gleich bleibt, wenn die *Ueberlastungen* des arbeitenden Muskels geändert werden, dass die Verbindungslinien der Endpunkte aller Höhen bei maximalen Reizen gerade Linien und die Geraden untereinander parallel sind.

Nach *Tiegel*[3]) gilt dieses Gesetz auch für den untermaximal gereizten, curarisirten, kochsalzdurchströmten Froschmuskel und zuckt jeder dieser Muskeln bei jedem constanten Reiz für die Gewichtseinheit mehr Ueberlastung um gleichviel weniger hoch. Die maximale Arbeit des Muskels wird bei der Hälfte des Gewichtes geleistet, das er eben noch zu heben vermag.

Wenn der abwechselnd mit verschiedenen Gewichten belastete Muskel seine Zuckungen immer in geraden, nebeneinanderstehenden Linien aufschreibt und man die Endpunkte derselben durch je eine zusammenhängende Linie verbindet, so erhält man zwei Begrenzungslinien, eine obere und eine untere, in denen die Hubhöhen liegen und entspricht die untere der Abscisse des überlasteten Muskels. Die obere Begrenzungslinie ist für die ersten 200 Zuckungen eine gebrochene, gerade Linie, während sie bei weiterer Ermüdung eine zur Abscisse (die unter ihr wegläuft) concave Krümmung erhält, dagegen zeigt die untere Curve gleich von Anfang eine gegen die Abscisse (welche über sie hinwegläuft) concave Krümmung. Die Krümmung beider Curven nimmt mit zunehmender Ermüdung zu; nie aber auch bei sehr ermüdeten

---

1) L. c. S. 243 u. 244.

2) Ber. d. Verhandl. d. k. sächs. Gesellsch. d. Wissensch. zu Leipzig, math.-physik. Classe 1871, S. 737.

3) *Pflüger*'s Archiv XII, S. 137.

Muskeln und sehr grosser Lastung (bis 200 Grm.) schneiden sich beide Linien.

Nach *Hermann*[1]) dagegen ist die Verbindungslinie der obern Zuckungsendpunkte eine Curve von regelmässiger, nach unten convexer Krümmung und zwar sowohl bei überlasteten als belasteten, sowohl bei frischen als ermüdeten Muskeln, sowohl bei maximaler als untermaximaler Reizung, sowohl in dem Versuchstheil mit zunehmender als in dem mit abnehmender Last. Die Krümmung nehme mit zunehmender Last ab, sei aber noch in jedem kleinsten Curvenstück deutlich zu erkennen. Dieselbe Gestalt hat nach *Hermann* auch die untere Verbindungslinie bei den Belastungsversuchen. Dieses Resultat lieferten *Hermann* curarisirte und blutlose Muskel.

3. Ueber den Einfluss verschiedener Reizintervalle.

Die constante Differenz der Höhen von benachbarten Zuckungen nimmt nach *Kronecker*[2]) ab, wenn die Reizintervalle wachsen, d. h. der Muskel ermüdet um so schneller, je rascher die Reize aufeinander folgen und zwar findet sich dieses Gesetz um so deutlicher ausgesprochen, je ermüdeter der Muskel. *Funke*[3]) hält unter allen Variabeln seiner Versuchsreihen die Reizintervallen von grösster Bedeutung für den Ermüdungsverlauf. Dieselben Beobachtungen machte *Tiegel*[4]) auch für untermaximale Reize, während die Versuche *Kronecker*'s und *Funke*'s mit Maximalreizen gemacht sind. Man kann den Froschmuskel viermal in der Sekunde reizen, ohne dass nach *Kronecker* eine Aenderung in dem geraden Abfall der Ermüdungslinie eintritt, erst bei sechsmaliger Reizung in der Sekunde tritt Tetanus auf.

4. Ruhepausen.

Nach *Marey*[5]) und später *Kronecker*[6]) hat eine bestimmte Erholungszeit einen ausgesprocheneren Effect, wenn der Muskel

1) *Pflüger*'s Archiv XIII, S. 369.
2) Ber. d. sächs. Akad. 1871. S. 722.
3) L. c. S. 238 flgd.
4) Abdr. aus dem Ber. d. k. sächs. Akad. 1875, S. 40.
5) Du mouvement dans la fonction de la vie 1868 S. 341.
6) Sitz d. sächs. Akad. 1871, S. 722.

durch vorgängige Arbeit ermüdet ist als wenn er sich im frischen Zustande befindet und gestattet nach *Kronecker* eine Pause von drei Minuten maximale Erholung des ermüdeten Muskels, während diese Zeit auf den frischen Muskel ohne Wirkung. Zu diesen Beobachtungen fügt *Funke*[1]) noch hinzu, dass in den späteren Ermüdungsstadien die Erholung zwar grösser ausfällt aber nicht so lange anhält als bei dem frischen Muskel; als Pause, welche maximale Erholung gestattet, ist der Zeitraum von 1 Minute ebenso wirksam als der von 3—5 Minuten.

5. *Wirkung der Veränderung der Stromstärke bei indirekter (Nerven-) Reizung.*

Nach *Fick*[2]) gibt es für jede Intensität eines kurzdauernden Kettenstromes, wenn man solchen nach Dauer und Intensität variiren kann, eine bestimmte Zeitdauer, bei welcher der Muskel nicht zuckt, während er zuckt sowohl für längere als kürzere Zeit des Fliessens des constanten Stromes im Nerven; dasselbe gilt auch für jede bestimmte Intensität mit variirender Zeitdauer. Später beobachtete er dasselbe auch für den *aufsteigenden* Inductionsstrom. *Tiegel*[3]) hat diese Erscheinung mittelst des Inductionsstromes genauer verfolgt und gefunden:

a) Bei jedem Nerven, in jedem Stadium nach der Präparation lässt sich für *jede* Stromesrichtung auf der Schlittenscala ein Intervall finden, innerhalb dessen der zu dem gereizten Nerven gehörende Muskel nicht zuckt, während er zuckt für Stellungen der secundären Spirale sowohl vor als hinter diesem Intervall und lassen sich also folgende Abschnitte unterscheiden:

1) der Muskel zuckt nicht,
2) die Zuckungen steigen an,
3) die Zuckungen bleiben gleich hoch,
4) die Zuckungen nehmen ab,
5) der Muskel zuckt nicht (das Intervall),
6) die Zuckungen nehmen zu,
7) die Zuckungen bleiben gleich hoch.

b) Für jeden Nerven lassen sich ein oder mehrere Paare von Schlittenstellungen denken, bei denen, vorausgesetzt dass bei

---

1) L. c. S. 242.
2) Untersuch. über elektr. Nervenreizung. Braunschweig 1864.
3) Abdr. aus den Sitzungsber. d. k. sächs. Akad. 1875, S. 28 fgd.

Stellung I die Rollen weiter von einander entfernt sind als bei Stellung II und dass in die regelmässig sich folgenden Reize der Stellung I ein oder mehrere Reize der Stellung II eingeschaltet werden, jedesmal eine Erhöhung der Zuckungen in der Art eintritt, dass die Verbindungslinie der Kuppen derselben eine Gerade ist, die so lange sinkt, bis sie die Gerade, welche der Muskel ohne Reizveränderung gezeichnet haben würde, schneidet und zuckt dann der Muskel in letzterer weiter.

c) Unter denselben Versuchsbedingungen sind auch oft die nächsten 20—60 Zuckungen der I. Stellung niedriger als vorher und steigen sie dann an, bis sie die Gerade, welche der Muskel ohne Reizveränderung gezeichnet haben würde, schneiden, wenn nur die dazu nöthigen Schlittenstellungen gefunden sind.

d) Beschleunigt man für irgend einen Rollenabstand, bei dem man minimale oder nur mittelhohe Zuckungen erhält, das Tempo bis zum Tetanus und kehrt *sogleich* wieder zum früheren Tempo zurück, so tritt eine eben solche Erhöhung der folgenden 20—60 Zuckungen ein, wie bei Gesetz b.

Aus diesen Versuchsergebnissen folgert *Tiegel*, dass maximale Reizung von Nerven aus unmöglich sei.

6. *Beobachtungen bei sogenannten Maximalreizen.*

Kronecker[1]) fand bei seinen ersten Untersuchungen, dass von gewissen Rollenabständen durch weitere Annäherung der secundären an die primäre Spirale keine Steigerung der Hubhöhen mehr eintrat und fasste diese sämmtlichen Reize unter dem Namen „Maximalreize“ zusammen. Nach ihm bleibt die Reizstärke, welche für den frischen Muskel maximal war, es auch für jedes Stadium der Ermüdung. Nur bei wenigen Thieren (nach der Laichzeit) fand er nach mehreren 100 oder 1000 von Zuckungen bei Steigerung der Maximalreize ein Ansteigen der Muskelhube. *Funke*[2]) hebt hervor, dass bei einem Rollenabstand, der Maximalzuckungen oder solche, die mehr weniger über dieser Grenze liegen, auslöst, die weitere Annäherung der Rollen im vorgeschrittenen Ermüdungsstadium eine Verjüngung der Hubhöhen zur Folge hatte. Nach *Tiegel*[3]) aber tritt in keinem Er-

1) Monatsber. d. k. preuss. Akad. 1870 S. 638.
2) L. c. S. 246.
3) Abdr. aus den Sitzungsber. d. k. sächs. Ges. d. Wiss. 1875 S. 38.

müdungsstadium, wenn der Muskel maximal zuckt, durch Reizverstärkung eine Erhöhung der Muskelhube ein; wenn aber der Muskel bei irgend einem untermaximalen Reize arbeitet, so erholt er sich für jeden höheren Reiz, mag derselbe maximal oder untermaximal sein.

7. *Auf- und absteigende Inductionsströme.*

Kronecker[1]) gibt an, dass der gesetzmässige Ermüdungsverlauf bei Reizung mit Strömen von verschiedener Richtung nur für die niedrigeren Contractionen gilt, während die Differenz der höheren grösser war. Im weiteren Verlaufe wurden dann die Zuckungen beider Richtungen gleich hoch und fielen gemeinsam und nach demselben Gesetze ab. Nach *Funke*[2]) ist ein Unterschied in der Form der Zuckungscurven bei einseitiger und alternirender Stromesrichtung nicht wahrzunehmen.

8. *Oeffnungs- und Schliessungsschläge.*

Sie verhalten sich im allgemeinen, was Veränderung der Form und Dauer der Zuckung, was deren Abhängigkeit von der Grösse der Reizintervalle und der Lastung anlangt, nach *Funke*[3]) einander gleich; nur vollzieht sich die Erschöpfung des Muskels bei Schliessungsschlägen rascher und ist die Nasenausbuchtung im abfallenden Curventheile bei ihnen stärker. Sind die Schliessungszuckungen verschwunden, so schreiten die Erscheinungen der Erschöpfung sehr langsam vorwärts. Durch Erholungspausen werden die Schliessungszuckungen wieder hervorgerufen; wenn die Pausen nicht mehr wirksam sind, so kann man die Schliessungszuckungen noch durch Reizverstärkung hervorrufen.

9. *Tetanische Reizung.*

Nach *Kronecker*[4]) bleibt der frische Muskel lange auf der Höhe des Tetanus, während der ermüdete schnell von dem Maximum der Hubhöhe absinkt, ohne dass aber dieses Maximum viel kleiner geworden wäre und kann es zuletzt dahin kommen, dass

---

1) Monatsber. d. k. preuss. Akad. zu Berlin 1870, S. 639.
2) L. c. S. 225.
3) L. c. S. 246 fgd.
4) Sitz. d. k. sächs. Gesellsch. d. Wissensch. zu Leipzig 1871, S. 734 fgd.

die Tetanuscurve nur noch aus einer Ordinate besteht. Die Tetanuscurven fallen nach ihm um so steiler ab, je grösser die Zahl der sie hervorbringenden Reize.

10. Wirkung von Arzneimitteln und Giften.

Als erholendes Mittel für den unreizbar gewordenen Froschmuskel ist nach *C. Ludwig* und *Alex. Schmidt*[1]) sauerstoffhaltiges Blut ausserordentlich wirksam und können damit die durch eine dreistündige Blutleere unreizbar gewordenen Muskeln auf ihre ursprüngliche Reizbarkeit gebracht werden und ist dadurch der Nachweis geliefert, dass sauerstoffhaltiges Blut sowohl die Erregbarkeit eines ruhenden Muskels als auch dessen Hubfähigkeit wiederherstellen kann. *Kronecker*[2]) versuchte, ob auch andere Lösungen diesen Erfolg hätten; das Durchleiten von Lösungen des zweibasisch-phosphorsauren Natron's und des Kochsalzes war ohne Wirkung, dagegen war durch 0,05% Lösungen des Kali hypermanganicum beim Semitendinosus des Hundes und beim Gastrocnemius des Frosches eine Steigerung der Hubhöfe herbeizuführen, indem die Lösung sich blass färbte, zum Beweise, dass das Kali hypermanganicum beim Durchströmen des Muskels einen Theil seines Sauerstoffes abgegeben und sich in Mangansuperoxyd verwandelt hat. Doch muss bemerkt werden, dass diese erholende Wirkung des Kali hypermanganicum aus unbekannten Ursachen selten auftrat.

Unter den Giften ist das Veratrin am wirksamsten, indem es die Erschlaffung des Muskels sehr verzögert. *Kölliker*[3]) gibt darüber die ersten Angaben und führt die Veratrinwirkung auf einen specifischen Einfluss desselben auf den quergestreiften Muskel zurück und bestreitet, dass es auf die motorischen Nerven wirke, *Bezold*[4]) glaubte daraus, dass nach seinen Versuchen am Veratrinthier die Reizbarkeit der Muskelnerven an den entferntesten Nervenstrecken am schnellsten, am langsamsten an den dem Muskel nahen Strecken erlösche, eine Wirkung des Veratrin's auf die motorischen Nerven constatiren und die Veratrinzuckung

---

1) Ber. der k. sächs. Ak. der Wiss. 1868 S. 30.
2) Eodem loco 1871. S. 694 und 95.
3) *Virchow's* Archiv X. S. 257 fgd.
4) Untersuch. aus dem physiol. Instit. zu Würzburg 1867. S. 87 fgd.

als eine tetanische auffassen zu müssen. *Fick* und *Böhm*[1]) bestreiten die Richtigkeit obiger Angaben *Bezold's* und legten die Richtigkeit von *Kölliker's* Angaben dar.

Nach ihnen kann die so lange verzögerte Rückkehr des Veratrinmuskels zur Abscisse bedingt sein, entweder dadurch, dass das Veratrin die Contraction begünstige oder den Wiederausdehnungsprozess erschwere und verzögere. Um dies zu entscheiden, massen sie mit Hülfe des *Heidenhain*'schen Apparates zur Messung der Wärmeentwicklung im Muskel die Wärme des normalen- und Veratrinmuskel's und fanden, dass letzterer bedeutend mehr Wärme bei seiner Contraction liefert als ersterer, dass also die grössere Intensität der chemischen Processe bei der Muskelcontraction an der langsamen Wiederausdehnung (Restitution) des Muskels Schuld sein müsse. Mit Hülfe des stromprüfenden Froschschenkels gelang ihnen der Nachweis, dass die Veratrinzuckung nicht, wie *Bezold* angibt, eine tetanische sei.

Schon vor *Fick* hatte *Weyland*[2]) Versuche mit Alkaloiden angestellt und für das Veratrin gefunden, dass das Stadium der latenten Reizung von normaler Länge bleibe, während das der Erschlaffung gegenüber dem normalen um das 50 bis 60fache länger sei; ebenso wirkt das Sabadillin, nur erfolgt die Zusammenziehung des Sabadillinmuskels langsamer, seine Wiederausdehnung rascher. Eine zusammengehörige Reihe bilden nach *Weyland* des Delphinin, Emetin und Aconitin, da sie in der angegebenen Reihenfolge den höchsten Grad ihrer Erregbarkeit erlangen, das Delphinin am schnellsten, jedoch alle drei langsamer als Veratrin und Sabadillin.

Eine andere Reihe von zusammengehörigen Arzneistoffen in Bezug auf ihre Wirkung auf den Froschmuskel haben wir nach *Buchheim* und *Eisenmenger*[1]) in dem wirksamen Bestandtheile des Upas Antiar, dem Coffeïn, Theobromin und Cocaïn, dem Convallamarin und Digitalin, den Kali- und Antimonsalzen; bei all diesen ist das Stadium der latenten Reizung von normaler Länge, während sowohl der ansteigende als der abfallende Theil der Zuckungscurve um das 2—3fache die der normalen übertrifft.

---

[1]) Verh. d. phys. med. Gesellsch. in Würzburg. N. F. III. S. 198 fgd.

[2]) Dissertation, Giessen 1869.

[3]) *Ekhard*'s Beiträge z. Anat. und Physiol. V. S. 37 fgd.

Nach *Kölliker* und *Pelikan*[1]) ist der Nutzeffekt eines mit Upas Antiar vergifteten Muskels viel kleiner als der des normalen, eine Beobachtung, die dann von *Dybkowsky* und *Pelikan*[2]) auch für das Digitalin, von *Weyland* für die Kalisalze nachgewiesen wurde.

B. Versuche am lebenden Warmblütermuskel.

Die Versuchsanordnung, die Methode der Anschreibung und der Präparation der Thiere war wie in den Versuchen von *Rossbach* und *Clostermeyer*[3]). Es wurde alle Sekunden durch den Nerven ein Oeffnungsschlag gesendet, der maximale Zuckungen am Muskel hervorrief und zeigten sich hierbei folgende Erscheinungen in Bezug auf die Ermüdung.

I. Nach Unterbrechung der Blutzufuhr.

Der Muskel blieb in seiner normalen Lage im lebenden Thiere und es wurde nur die Blutzufuhr durch Unterbindung der betreffenden Arterie abgeschnitten, so dass der Muskel nicht ganz blutleer, sondern nur die fortwährende Erneuerung des lebendig strömenden Blutes aufgehoben wurde.

Die Ermüdungslinie (d. h. die Linie, welche die Kuppen sämmtlicher Hubhöhen mit einander verbindet) des in gleichen Zeitintervallen, durch seinen Nerven maximal gereizten, belasteten aus dem Kreislauf ausgeschalteten Warmblütermuskels ist eine gerade Linie. Der Abfall erfolgt so geradlinig, dass eine durch ein Lineal gezogene Gerade die Spitzen sämmtlicher Hubhöhen schneidet.

Der in dieser Weise aus dem Blutstrome ausgeschaltete Muskel ermüdet schon nach 2—4 Minuten, so dass nach 120—240 Zuckungen durch Nervenreiz keine Zuckung mehr zu er-

---

1) Verhandlungen der physik.-med. Gesellschaft zu Würzburg. N. F. 1859. S. 102—106 und *Rossbach*, pharmakol. Unters. Bd. 2.

2) Zeitschrift für wissenschaftl. Zoologie 1862, Bd. XI. S. 286.

3) Diese Untersuchungen Bd. III. § 1.

langen ist; es ist also der Unterschied in der Höhe der aufeinanderfolgenden Zuckungen ein viel grösserer als wenn die Ermüdung nur sehr langsam eintritt, wie beim normal durchbluteten Muskel. Dagegen tritt, wenn der Muskel von seinem Nerven aus ermüdet ist, bei direkter Muskelreizung noch einmal eine neue Zuckungsreihe auf, die ebenfalls dem Gesetze des geradlinigen Abfalles folgt.

Die Hubhöhe des blutleeren Muskels ist eine viel geringere als die des blutdurchströmten und zwar ist die Zuckung des letzteren oft um das vierfache höher.

Ein merkwürdiges Verhalten zeigt der Gang der Ermüdung bei der Nervenreizung. Es schreitet nämlich die Ermüdung in ganz gleicher Weise fort, auch wenn von Zeit zu Zeit die Nervenreize ausgesetzt und dafür direkte Muskelreize eingeschaltet werden. Wenn z. B. nach 30—50 direkten Muskelzuckungen wieder mit Nervenreiz begonnen wird, ist die Zuckungshöhe so niedrig als wenn mit den Nervenreizen weiter d. h. ohne Unterbrechung fortgefahren worden wäre. Anders ist das Verhalten, wenn die direkten Muskelreize durch Nervenreize unterbrochen werden; es ermüdet in letzterem Falle der Muskel, während der zwischengeschobenen Nervenreize nicht in gleicher Weise fort, so dass die Hubhöhen, wenn man nach längerer Nervenreizung wieder mit Muskelreizen beginnt, höher sind als wenn man während dieser ganzen Zeit den Muskel nur direkt gereizt hätte.

Die noch später zu erwähnende Steigerung im Beginne der Reize beim frischen oder durch Ruhe etwas erholten blutdurchströmten Muskel tritt beim blutleeren nicht ein. Kürzere oder längere Pausen sind von keinem Einflusse auf die Erholung; nach Pausen von 2—5 Minuten tritt keine Erhöhung der Muskelhube ein, vielmehr ist der Muskel im Ermüdungsprocesse weiter fortgeschritten.

Es folgen einige Beispiele:

I. Kräftiges Kaninchen in angegebener Weise präparirt und die linke art. cruralis unterbunden. 2 *Grove*'sche Elemente. Die Schliessungsschläge der sekundären Spirale wurden durch ein dem *Pflüger*'schen Instrumente zur Ablenkung der Öffnungsschläge ähnliches abgeblendet und der Muskel theils direkt, theils indirekt durch Oeffnungsschläge gereizt.

Der Strom wurde durch eine *Balzar*'sche Reizuhr unterbrochen und der Muskel alle Secunden gereizt. Die Axe des Schreibhebels war durch eine Feder mässig gespannt und betrug die Schreibhebellänge 21 Ctm., der Anheftepunkt des Muskels war 3 Ctm. von der Axe entfernt, so dass man die gezeichnete Länge der Muskelverkürzung mit 7 zu dividiren hat, um die wirkliche zu finden. Maximalzuckungen bei 0 Rollenabstand.

Versuch von 14./VII. 1876.

Zustände des Muskels.	Fortschreitende Zuckungszahlen.	Maximale Hubhöhen.		Constante Differenz der Hubhöhen der aufeinander folgenden Zuckungen.	
		Indirecte Reizung.	Directe Reizung.	Indirecte Reizung.	Directe Reizung.
		Mm.	Mm.	Mm.	Mm.
Linker, frischer Gastrocnemius	1 bis 23	5,5 fallend auf 5		0,025	
	24 bis 59 (35 Z.)		9 fallend auf 7		0,057
	60 bis 134 (74 Z.)	4 fallend auf 2,5		0,0203	
	135 bis 185 (50 Z.)		5,5 fallend auf 3		0,05
	186 bis 220 (34 Z.)	1,5 fallend auf 0,75		0,022	
	221 bis 261 (40 Z.)		3 fallend auf 1		0,05

II. Kräftiges Kaninchen, dem die linke Art. cruralis unterbunden worden. 2 Grove'sche Elemente. Maximalzuckungen bei 2 Rollenabstand. Muskel durch Federspannung belastet. Reizung durch den Oeffnungsschlag der secundären Spirale.

Der Strom wird durch ein Metronom so unterbrochen, dass in der Minute 60 Zuckungen ausgelöst werden. Die Länge des Schreibhebels beträgt 21 Ctm., die Entfernung des Muskelansatzes von der Axe 2 Ctm., so dass mit 10,5 die gezeichnete Länge zu dividiren, um die wirkliche Muskelverkürzung zu finden.

Versuch von 26./VII. 1876.

Zustände des Muskels.	Fortschreitende Zuckungszahlen.	Maximale Hubhöhen.		Constante Differenz der Hubhöhen der aufeinander folgenden Zuckungen.	
		Indirecte Reizung.	Directe Reizung.	Indirecte Reizung.	Directe Reizung.
		Mm.	Mm.	Mm.	
Linker Gastrocnemius	1 bis 44	17,5 fallend auf 11,5		0,13	
Nach 2 Min. Pause	45 bis 130 (85 Z.)	6,5 fallend auf 0		0,077	
	131 bis 303 (172 Z.)		6,5 fallend auf 2,0		0,0261
Nach $1/2$ Min. Pause	304 bis 349 (45 Z.)		1,5 fallend auf 0,5		0,0222

II. Versuche am blutdurchströmten Warmblütermuskel.

a) Veränderungen der Hubhöhe im Verlaufe der Ermüdung.

Die Versuchsthiere wurden in gleicher Weise präparirt wie bei den Versuchen mit dem blutlosen Muskel, nur blieb der Muskelblutstrom unverändert. Gezeichnet wurden die Hubhöhen des mit Federspannung belasteten Muskels mittelst eines sehr leichten Aluminiumhebels auf die in langsamstem Umlaufe gehende Trommel. Meistens wurde der Muskel mittelst der tiefliegenden Elektrode von seinem Nerven aus gereizt und nur dort, wo es ausdrücklich angegeben ist, direkt, indem verzinnte Stahlnadeln in die Sehne des Muskels und seine Fleischmasse eingestossen wurden. Angegeben sind im folgenden die gezeichneten Hubhöhen des Muskels, wobei die Länge des Hebels 21 Ctm., die Entfernung des Muskelansatzes von der Axe 3 Ctm. betrug.

Im Beginne der Reizung zeigt sich bei gleichbleibender maximaler Nervenreizung eine allmählige Steigerung der Muskelhube und zwar bei den verschiedenen Versuchsthieren in ungleichem Grade. Sie beträgt bei Fleischfressern mehr als bei Pflanzenfressern, bei Kaninchen oft 3—4 Mm., bei Hunden 10—15 Mm. und bei Katzen 20 Mm. und mehr, so dass bei letzterem Thiere die Zuckungen zuletzt die doppelte Höhe der ersten Zuckung erreichen können.

Diese Steigerung der Hubhöhen im Beginne der Reizung des frischen Muskels geht rasch vor sich und zwar wird das Maximum der Hubhöhe bei Pflanzenfressern rascher erreicht als bei Fleischfressern, bei ersteren durchschnittlich nach 60—100, bei letzteren (Hunden und Katzen) nach 200 Zuckungen.

Das Ansteigen im Beginne der Reizung tritt dann auf, wenn das Intervall zwischen den einzelnen Reizen ein sehr kurzes (von 1—2 Sec. Dauer) ist. Wird in der Periode des Ansteigens von obigem kürzerem Intervalle auf ein längeres von etwa 5 Secunden übergegangen, so hört dieses Ansteigen sogleich auf und die Hubhöhe fällt rasch um einige Millimeter.

Das Ansteigen der Muskelhube tritt aber nicht allein am frischen, unermüdeten, sondern auch am ermüdeten Muskel und zwar in jedem Stadium der Ermüdung auf, wenn nur durch eine längere Pause der Muskel sich etwas erholen konnte. Die erste Zuckung nach der Pause ist um vieles niedriger als die letzte vor derselben und steigen dann die Zuckungen allmählig an. Dieses Ansteigen wird bedeutender, wenn die Pause etwas mehr (2—10 Minuten) beträgt und vollzieht sich um so langsamer, je ermüdeter der Muskel bereits vorher war. Es erfolgt dieses Ansteigen der Hubhöhen sowohl beim frischen als auch ermüdeten Muskel nicht ganz gleichmässig, indem die Steigerung anfangs rasch und nach und nach immer langsamer zunimmt.

Die Steigerung tritt sowohl auf, wenn der Muskel fortwährend durch Oeffnungsschläge als auch wenn er abwechselnd durch Oeffnungs- und Schliessungsschläge rasch hintereinander gereizt wird. Die Zuckungshöhen nehmen beim Beginne der Reize auch zu, wenn der Muskel direct gereizt wird.

An dieses Stadium des Ansteigens schliesst sich ein solches des rascheren Abfallens, welches wir das erste Ermüdungsstadium nennen wollen. Ein Beharren auf der maximalen Zuckungshöhe ist nicht zu constatiren d. h. nachdem der Muskel nach 100 bis 200 Zuckungen die grösste Hubhöhe erlangt hat, bleibt ihm keine Kraft mehr, sich während weiterer 100 oder 200 Zuckungen auf dieser Höhe zu erhalten, sondern er beginnt unmittelbar zu ermüden. In dieser Phase der Ermüdung macht bei allen Warmblütern, die bisher zu Versuchen benützt worden sind, die Ermüdungslinie einen zur Abscisse steilen Abfall, dessen Steilheit aber gegen Ende dieses Stadiums abnimmt. Bei Kaninchen vollzieht sich dieses Stadium sehr rasch, so dass nach 600—800

schnell aufeinander folgenden Zuckungen die Hubhöhe des Muskels nur mehr $^1/_4$—$^1/_5$ der ursprünglichen beträgt. Bei Hunden geht es entsprechend langsamer und bei Katzen umfasst dieses Stadium 6000—7000 Zuckungen und ist dann die ursprüngliche Hubhöhe erst etwa um die Hälfte verringert; trotzdem ist auch bei diesem Thiere das erste Ermüdungsstadium von dem folgenden leicht zu unterscheiden.

Daran schliesst sich das zweite Stadium des Ermüdungsverlaufes. Die Zuckungen, die schon beträchtlich kleiner geworden sind, halten sich längere Zeit auf fast gleicher Höhe, so dass die Ermüdungslinie ausserordentlich langsam der Abscisse sich nähert. Dieses Stadium hat nach Individualität und Thiergattung eine verschieden lange Dauer und umfasst bei Kaninchen 1000—4000, bei Hunden 20000—30000 Zuckungen, während es bei Katzen, die geradezu unermüdlich erscheinen, sich über 40000—50000 Zuckungen erstreckt.

Fassen wir beide Ermüdungsphasen zusammen, so erhalten wir für den Gang der gesammten Ermüdung eine Linie, die sich mit concaver Krümmung anfangs rascher, später langsamer der Abscisse nähert.

Mit Hülfe der uns zu Gebote stehenden Apparate war es nicht möglich, den Gang der Ermüdung ohne Unterbrechung zu beobachten, weil in Ermangelung einer unendlichen Rolle der Versuch durch Pausen, die zur Einsetzung einer neuen Rolle in's Myographion nöthig wurden, öfters unterbrochen werden musste und durch das nach jeder Pause eintretende Ansteigen der Muskelhube ein dem Ermüdungsverlaufe fremder Vorgang hervorgebracht wird.

Unter den Zuckungen zeigen sich immer einige von etwas grösserer Höhe und zwar so, dass auf 4—6 niedrigere 2—3 etwa um $^1/_2$—2 Mm. höhere Zuckungen folgen, so dass oft die Linie, welche die Kuppen der einzelnen Hubhöhen verbindet, die Form einer Wellenlinie bekommt d. h. es entsteht eine Reihe von längeren Wellenthälern und kürzeren Wellenbergen. Eine Regelmässigkeit in dem übrigens unbedeutenden Sinken und Steigen der Zuckungshöhe (denn $^1/_2$—2 Mm. der gezeichneten Höhe entspricht 0,07—0,28 Mm. wirklicher Muskelverkürzung) liess sich nicht nachweisen. Dieselben traten sowohl bei directer als indirecter Reizung, im ersteren Falle etwas weniger deutlich auf. Sie sind in jedem Stadium der Ermüdung zu constatiren (doch

wird die Unregelmässigkeit in der Höhe um so unbedeutender, je ermüdeter der Muskel) und zeigen sich sowohl wenn allein mit Oeffnungsschlägen als auch wenn abwechselnd mit Oeffnungs- und Schliessungsschlägen gereizt wird. Dagegen treten sie nicht auf bei dem von der Blutzufuhr abgeschnittenen Muskel. *Funke* [1]) erwähnt dieselben auch bei seinen Froschversuchen und ist geneigt, sie als übermaximale Zuckungen anzusehen.

Die von *Tiegel* „Contractur“, von *Hermann* besser „Verkürzungsrückstand“ genannte Erscheinung trat bei allen unseren Versuchsthieren auf, doch auffälliger Weise bei Katzen am wenigsten. Sie manifestirt sich dadurch, dass der Muskel sogleich nach der ersten Reizung nicht auf die Abscisse zurückkehrt, sondern um 1—2 Millimeter verkürzt bleibt, eine Verkürzung, die während der folgenden 5—10 Zuckungen auf 6—7 Mm. steigt. Darauf erfolgt eine Wiederverlängerung des Muskels, die sich über 15—20 Zuckungen bei Hunden, über 30—50 bei Kaninchen ausdehnt und entsteht dadurch eine zur Abscisse zuerst concave und dann convex gekrümmte Linie. Die Wiederverlängerung beträgt 3—4 Mm., so dass immer noch eine Erhebung von 2—3 Mm. über der Abscisse besteht, welche so lange in gleicher Höhe bleibt, bis der Versuch aus irgend welchem Grunde unterbrochen wird.

Der Verkürzungsrückstand tritt dann auf, wenn die Intervalle zwischen den einzelnen Reizen von einer gewissen Dauer sind und muss mindestens alle 1 oder 2 Secunden ein Reiz erfolgen. Ist das Intervall ein grösseres, so tritt ebensowenig die anfängliche starke Verkürzung als die spätere gleichmässige Erhebung über die Abscisse auf. Folgt auf ein kurzdauerndes Intervall ohne Pause ein längeres, so kehrt der Muskel langsam zu seiner Abscisse zurück und umgekehrt folgt auf ein längeres Intervall, welches die Contractur nicht hervorrufen konnte, ein kürzeres, so tritt sie wiederum auf.

Der Zustand des Verkürzungsrückstandes des Muskels tritt sowohl bei directer als auch bei indirecter Reizung auf, jedoch nicht bei allen Thieren gleich stark. Er erscheint sowohl bei dem noch ganz frischen Muskel als auch bei dem durch viele Tausende von Zuckungen ermüdeten.

---

[1]) *Pflüger's* Archiv VIII, S. 225 u. 226.

b) Einfluss von Variabeln auf den Gang der Ermüdung.

1. Einfluss der Stärke des Inductionsstromes.

Bei einem Rollenabstand von 30—36 Cm. der secundären von der primären Spirale eines *Du Bois-Reymond*'schen Schlittens erfolgt gewöhnlich die erste Zuckung und tritt meistens bei einem Rollenabstand von 4—6 Cm. die Maximalzuckung auf. Ist einmal die Maximalzuckung erreicht, so tritt niemals, in keinem Stadium der Ermüdung auf weitere Verminderung der Rollenabstände eine grössere Hubhöhe auf (wie dies *Funke* bei Fröschen gesehen hat).

2. Einfluss der Grösse der Reizintervalle.

Dieselbe übt einen grossen Einfluss auf den Ermüdungsverlauf und gilt durchgehends als Gesetz, dass die Ermüdung um so rascher erfolgt, je kürzer die Intervalle. Ist der Muskel durch schnell aufeinander folgende Reize ermüdet, so wirkt ein grösseres Reizintervall erholend auf den Muskel, so dass die Hubhöhe auf eine neue Verkleinerung der Intervalle wieder ansteigen kann. Hat man gleich von Anfang an ein länger dauerndes Intervall gewählt und geht dann plötzlich in ein kürzeres über, so erfolgt während der folgenden 50—100 Zuckungen eine Vergrösserung der Hubhöhe, die öfters mehrere Millimeter beträgt.

3. Wirkung der Erholung.

Wie schon erwähnt, ist die erste Zuckung nach einer Pause, besonders kurz nach Beginn des Versuches viel niedriger als die letzte vor der Pause und zwar beträgt die Differenz oft 10—15 Millimeter bei Hunden und Katzen, bei Kaninchen entsprechend weniger. Ist aber der Muskel schon ermüdet, so beträgt die Differenz zwischen der letzten Zuckung vor und der ersten nach der Pause nur mehr 2—4 Millimeter und wird diese Differenz in den späteren Ermüdungsstadien noch kleiner. Hat der Muskel die Hubhöhe vor der Pause wieder erreicht, was bei Hunden und Katzen je nach dem Ermüdungsstadium in 50—300 Zuckungen geschehen ist, so steigt er noch während weiterer 100—200 Zuckungen an, so dass seine jetzige Hubhöhe die vor der Pause um 1—2 Mm. übertrifft und der Muskel sich um 500—600 Zuckungen erholt hat. Längere Pausen von 20—30 Minuten bringen keine

grössere Erholung zu Stande als solche von 2—10 Minuten. Auch bei Kaninchen zeigen sich die Wirkungen der Pausen, nur dass sie rascher verschwinden.

Bei Warmblütern ist also der Erfolg der Erholung nur ein geringer gegenüber den von *Funke* und *Kronecker* bei Fröschen gefundenen Werthen.

4. Unterschiede zwischen Oeffnungs- und Schliessungsschlägen.

Die Reizung des Katzenmuskels erfolgte mit abwechselnden Oeffnungs- und Schliessungsschlägen und zwar vom Nerven aus, nachdem ermittelt war, dass bei 6 Cm. Rollenabstand Maximalzuckung auftritt.

Die Oeffnungszuckungen sind bei dieser Versuchsanordnung anfangs bedeutend höher (fast noch einmal so hoch) als die Schliessungszuckungen. Beide nehmen bei Beginn des Versuches an Höhe zu, die Oeffnungszuckungen mehr als die Schliessungszuckungen.

Als wesentlicher Unterschied zwischen beiden Reizarten zeigt sich, dass im Verlaufe der Ermüdung die Oeffnungszuckungen rascher an Höhe abnehmen als die Schliessungszuckungen, so dass nach mehreren Tausenden von Zuckungen beide von gleicher Höhe sind. Ist der Muskel am Ende seiner Reizbarkeit angelangt, so hören zuerst die Oeffnungsschläge auf, noch Zuckungen zu erregen, während die Schliessungszuckungen noch eine Höhe von $^1/_2$ Millimeter haben. Durch die Wirkung des Veratrins kann der Muskel wieder zu Oeffnungszuckungen gebracht werden, doch sind sie niedriger als die Schliessungszuckungen.

Wie *Tiegel*[1]) an Fröschen sahen auch wir, dass nach Bewegungen des Thieres auf einmal die Zuckungen etwas höher wurden und längere Zeit auf dieser Höhe blieben, gerade als ob in diesen Bewegungen ein erholendes Moment gelegen hätte.

5. Tetanische Reizung.

Wir haben darüber nur bei der Katze einige Versuche angestellt. Es wurde deren Gastrocnemius mittelst eines Inductionsstromes gereizt und schrieb der Muskel die Veränderungen seiner Länge auf die im langsamsten Umlaufe befindliche Trommel.

---

1) Abdr. aus den Sitzungsber. d. k. sächs. Acad. d. Wiss. 1875. S. 43.

Vor allem ist hervorzuheben die ausserordentliche Ausdauer des Katzenmuskels; so wurde eines der Thiere, das vorher mit 21000 Oeffnungsschlägen und 16000 abwechselnden Oeffnungs- und Schliessungsschlägen gereizt worden war und bei dem die Zuckungsgrössen von 60 allmählig auf 18 Mm. gesunken waren, sodann mit nur kurzen Unterbrechungen 45 Minuten lang tetanisch gereizt, ohne jedoch gelähmt zu werden, auf neuerdings eingeleitete unterbrochene Reize zuckte der Muskel noch in der Höhe von $^1/_2$ Mm.

Die Verkürzung des Muskels bei tetanischer Reizung ist eine ganz beträchtliche (die gezeichnete Curve stieg bis 52 Mm., während die kurz vorher ausgelöste Oeffnungszuckung nur eine Höhe von 18 Mm. hatte) und wird diese bei den ersten tetanischen Zusammenziehungen fast augenblicklich erreicht; bei den späteren tetanischen Reizungen erfolgt die Verkürzung in 2 getrennten Phasen, die erste fast augenblicklich und von da in langsamer Steigerung. Auf dieses Stadium der Verkürzung folgt das Stadium der anfangs schnelleren, später immer langsamer werdenden Verlängerung. — Bei den spätesten tetanischen Erregungen des Muskels, wenn derselbe immer mehr ermüdet, ist diese Wiederverlängerung gleich von Anfang an eine sehr allmähliche; in den allerspätesten Stadien ist der Muskel nicht im Stande, die erreichte Hubhöhe während kurzer Zeit beizubehalten. Auch die Muskelhube nehmen im Verlaufe der Ermüdung durch Tetanus sehr an Höhe ab.

Nach Beendigung eines tetanischen Reizes traten einigemale auf Schliessungs- und Oeffnungsschläge mehrere sehr grosse Zuckungen auf, als ob der Tetanus erholend gewirkt hätte, denen dann erst solche von erwarteter und beständiger Höhe folgten. So traten z. B. Zuckungen von 8 Mm., ein andresmal von 12 Mm. Höhe auf und dann folgte unvermittelt eine lange Reihe von Zuckungen von 2—1 Mm. Höhe, eine Erscheinung, die wir uns vorläufig nicht zu erklären vermögen.

6. Wirkung von Arzneimitteln.

a. Veratrin.

Nach den von dem Einen von uns *(Rossbach)* gemachten Erfahrungen, dass das Veratrin in kleinen Gaben die Muskelkraft frischer und curarisirter Muskeln enorm steigert, erschien es von höchstem Interesse, zu sehen, wie das Veratrin dem ermüdeten Muskel gegenüber sich verhält.

Es zeigte sich das Veratrin als von bedeutend erholender Wirkung auf den ermüdeten Muskel. Kleine Gaben desselben konnten den bereits stark ermüdeten Muskel zu vierfach höheren Zuckungen bringen als vor der Einspritzung. Diese Steigerung tritt entweder sogleich nach der Einspritzung auf oder entwickelt sich innerhalb der nächsten 20—30 Zuckungen allmählich zu ihrer höchsten Höhe.

Von der starken Erholung fiel entweder die die Gipfel der Zuckungsmaxima verbindende Linie schnell auf die Höhe herab, die der Muskel vor der Injection erreicht hatte, oder es dauerte die Erholung sehr lange an und die Ermüdungslinie fiel erst allmählig wieder auf den vor der Ermüdung innegehabten Stand zurück.

Der Abfallswinkel der die Höhen verbindenden Linie wurde unmittelbar nach dem Eintreten der Veratrinwirkung steiler als er vorher war, vorausgesetzt, dass in späteren Stadien der Ermüdung die Veratrineinspritzung gemacht wurde; nach und nach wurde er wieder genau wie unmittelbar vor der Einwirkung, d. h. die Höhendifferenz der einzelnen Zuckungen nahm alsbald nach der Veratrineinspritzung zu, später wieder ab.

Es folgen einige Versuchsbeispiele.

I. An einem kräftigen Kaninchen wurde der durch eine Feder mässig gespannte Wadenmuskel durchschnittlich alle 2 Secunden mittelst eines Oeffnungsinductionsschlages gereizt und die erhaltenen maximalen Zuckungshöhen (bei 4 Daniell'schen Elementen und 5 und 0 R. A) auf eine während jeder Zuckung angehaltenen Trommel aufgeschrieben.

In folgender Tabelle sind die hauptsächlichsten genau berechneten Veränderungen in den Hubhöhen des Muskels durch Ermüdung und durch Erholung (nach Ruhe und Veratrin) zusammengestellt.

Zustände des Muskels.	Fortschreitende Zuckungszahlen.	Maximale Hubhöhen.		Constante Differenz der Hubhöhen der aufeinander folgenden Zuckungen.		Bemerkungen.
		Gezeichnet Mm.	Wirklich Mm.	Gezeichnet Mm.	Wirklich Mm.	
Frischer Muskel	1 bis 30	36 steigend auf 43	5,1 steigend auf 6,1	0,23	0,033	
	31 bis 170 (139 Z.)	43 fallend auf 17	6,1 fallend auf 2,42	0,187	0,0267	
	171 bis 255 (84)	17 fallend auf 13	2,42 fallend auf 1,85	0,047	0,0067	
Durch kurze Ruhe erholter Muskel	256 bis 266 (10)	12 steigend auf 16	1,71 steigend auf 2,3	0,4	0,057	Eine Pause von 2 Min. erlaubte dem Muskel um 3 mm. höhere Zuckungen als vor der Ruhe d. h. eine Erholung um 60 Zuckungen
	267 bis 855 (588)	16 fallend auf 5	2,3 fallend auf 0,7	0,0185	0,0026	
Veratrin-Muskel	856 bis 1035 (179)	21 fallend auf 13	3,0 fallend auf 1,85	0,044	0,0063	Nach der 855. Zuckung wurden 0,002 grm. Veratrin in die Halsvene gespritzt, der Muskel zuckte sogleich um das Vierfache höher als vor der Vergiftung (Erholung um 706 Zuckungen d. h. die Zuckungshöhe der 856. Zuckung ist der 150. gleich geworden. Da die Zuckungen schneller folgten, als der Muskel wieder seine normale Länge erreichen konnte wegen Verlängerung

Zustände des Muskels.	Fortschreitende Zuckungszahlen.	Maximale Hubhöhen.		Constante Differenz der Hubhöhen der aufeinander folgenden Zuckungen.		Bemerkungen.
		Gezeichnet Mm.	Wirklich Mm.	Gezeichnet Mm.	Wirklich Mm.	
						des 2. Zuckungsstadiums, erhebt sich der Nullpunkt über die Abscisse und geht nach 150 Zuckungen wieder darauf zurück.
Durch Pause von 2 Min. erholter Muskel	1036 bis 1050 (14)	13 steigend auf 14	1,85 steigend auf 2,0	0,071	0,0101	
	1051 bis 1275 (224)	14 fallend auf 7	2,0 fallend auf 1,0	0,029	0,0041	

II. Bei einem kräftigen, in gewöhnlicher Weise hergerichteten und durch den Nerven alle Secunden mit maximalen Oeffnungsschlägen der secundären Spirale gereizten Kaninchen war im Verlaufe von 2040 Zuckungen die im Beginne des Versuches 40 Mm. betragende Zuckungshöhe auf 2 Mm. gesunken.

Einspritzung von 0,001 Grm. Veratrin hob sie nach kurzer Zeit wieder bis 6 Mm.

Bei der 3960. Zuckung war diese Maximalhöhe wieder auf 5 Mm. gefallen. Eine neue Einspritzung von 0,001 Veratrin hob sie nochmals auf 7 Mm. Als bei der 6900 Zuckung die Maximalhöhen nur noch $^1/_2$ Mm. betrugen, war 0,001 Veratrin ohne Wirkung. Bei der 7080. Zuckung betrug die Zuckungshöhe nicht mehr messbare Bruchtheile eines Mm.

III. Eine in angegebener Weise präparirte Katze war anfangs durch Oeffnungsinductionsschläge, dann durch abwechselnde Oeffnungs- und Schliessungsschläge und zuletzt durch tetanische Reizung so ermüdet worden, dass auf Oeffnungsschläge keine, auf Schliessungsschläge nur noch Zuckungen von $^1/_2$ Mm. Höhe eintraten; auf 3malige subcutane Injection von 0,003 Veratrin traten die Oeffnungszuckungen wieder auf und erreichten eine Höhe von fast 1 Mm., während die Schliessungszuckungen bis 1,5 Mm. an Höhe stiegen und hielten sich beide längere Zeit auf dieser Höhe.

IV. Im Folgenden geben wir noch ein Stück aus einem Ermüdungsversuche an einem mittelgrossen, kräftigen Hunde, theils um die Einwirkung von Pausen theils um die des Veratrin auf den lebenden Warmblütermuskel darzulegen.

Die Länge des Schreibhebels betrug 21 Cm., die Entfernung des Muskelansatzes von der Axe 2 Cm., so dass man die gezeichnete Hubhöhe mit 10,5 zu dividiren hat, um die wirkliche zu finden. — Nervenreizung.

Zustände des Muskels.	Fortschreitende Zuckungszahlen.	Maximale Hubhöhen.	Constante Differenz der Hubhöhen der aufeinander folgenden Zuckungen.
		Gezeichnete Mm.	Gezeichnete Mm.
Durch 12400 Zuckungen ermüdeter Muskel	12401 bis 14700 (2300)	20 fallend auf 13	0,003
Durch 2½ M. Ruhe erholter Muskel	14701 bis 14800 (100 Z.)	11 steigend auf 13	0,02
	14801 bis 16100 (1300)	13 fallend auf 12	0,0007
Durch 10 M. Ruhe erholter Muskel	16101 bis 16400 (300)	11 steigend auf 14	0,01
	16401 bis 18300 (1900)	14 fallend auf 12	0,00105
Vorher 2 M. Ruhe	18301 bis 18400 (100)	14 steigend auf 15	0,01
	18401 bis 22850 (4450)	15 fallend auf 7	0,0018
Einspritzung von 0,002 Grm. Veratrin	22850 bis 22900 (50)	7 steigend auf 12	0,1
	22901 bis 23300 (400)	12 fallend auf 7	0,012
	23301 bis 24100 (800)	7 bleibend auf 7	0
	24101 bis 24840 (740)	7 fallend auf 4	0,0045

Nachdem so die Steigerung der Hubhöhe durch das Veratrin beim frischen und ermüdeten Warmblütermuskel dargethan war, schien es noch interessant zu sehen, ob diese Steigerung der Muskelhube auch beim *Froschmuskel* auftrete. Es folgen einige Versuchsbeispiele:

I. Kräftiger Frosch, dessen Gastrocnemius in grösseren Zwischenräumen bei verschiedener Belastung mittelst des Inductionsstromes gereizt wird.

Grösse der Belastung des Muskels.	Normaler Muskel.	Mit 0,005 Veratrin vergifteter Muskel.
50 Grm.	14 Mm. Hubhöhe	16 Mm. Hubhöhe
150 „	13 „ „	13 „ „
300 „	11 „ „	14 „ „

II. Winterfrosch in ähnlicher Weise behandelt.

Zustände des Muskels.		Hubhöhe des Muskels.
Normal		17 Mm.
Veratrin	1	15 „
	2	14 „
Veratrin (0,01)	3	55 „
	4	45 „
Veratrin	5	38 „
	6	32,5 „
	7	29,0 „
Veratrin (0,01)	8	17,5 „

Deutlich ist die Wirkung des Veratrin schon auf *Bezold*'s [1]) Tafel VI. nachzuweisen, die Curve 1 ist um ein Drittel niedriger als die nach Veratrineinspritzung gezeichnete Curve 2, was in dieser Stärke wohl nur durch das Veratrin bedingt sein kann.

Aus diesen Versuchen folgt, dass das Veratrin beim *Kaltblütermuskel* ebenso wie bei dem Warmblütermuskel die Höhe der Muskelhube bei dem frischen Thiere vergrössert und ist so die von *Fick* aus der Vermehrung der Wärmeproduction bei der Reizung des Veratrinmuskels gegenüber der des normalen geschlossene Vergrösserung der Contractionshöhe nachgewiesen.

---

[1]) In Untersuchungen aus dem physiol. Laboratorium zu Würzburg. 1869.

Fassen wir die Vergleichungsergebnisse kurz zusammen, so ist das Veratrin in kleinen Dosen für den frischen Muskel des Frosches, Kaninchens, Hundes und der Katze ein kraftvermehrendes, für den ermüdeten Muskel der genannten drei Warmblüter ein enorm erholendes Mittel. —

b. Das Coffeïn.

Wir experimentirten damit bis jetzt nur bei Kaninchen, indem wir kleinere Dosen in die Vena jugularis einspritzten. Auf Dosen von 0,05 Coffeïn trat eine bedeutende Beschleunigung des Ermüdungsverlaufes ein, so z. B. fiel in einem Versuche die Hubhöhe des noch wenig ermüdeten Thieres in 600 Zuckungen von 9 auf 2 Mm. Dieselbe erhob sich aber dann wieder, besonders auf Veratrineinspritzung, so dass noch 5200 Zuckungen gezeichnet wurden, bis die Zuckungshöhe auf $^1/_2$ Mm. gesunken war.

Ueber einige physiologische Wirkungen des Terpentinöls.

Von

F. FLEISCHMANN,

cand. med. aus Würzburg.

Die Versuche zu nachstehender Arbeit wurden im pharmakologischen Institute der Universität zu Würzburg unter Leitung des Herrn Prof. Dr. *Rossbach* ausgeführt und dann von mir ausgearbeitet.

Die meisten früheren Untersucher spritzten bei ihren Versuchen das Terpentinöl direct in das Blut. Allein bei dieser Art der Einverleibung treten stets die Erscheinungen einer *Lungen-Embolie* auf: plötzlich eintretende, hochgradige Dyspnö, Krämpfe, bedeutende allmählige Abnahme des Blutdruckes in den Arterien und als Zeichen der Vaguslähmung' im Gehirne Pulsbeschleunigung bei sehr niedrigen Pulswellen, sowie Aussetzen des Pulses vor dem Tode.

Hieraus ergibt sich, dass auf diese Weise die *allgemeine Wirkung* des Terpentinöls gar nicht erschlossen werden kann, da hier eine bedeutende *örtliche* Kreislaufsstörung eintritt und ein ganz anderes Krankheitsbild entsteht, welches nur von der Lungenkrankheit und nicht von dem Mittel direct abgeleitet werden kann.

Auch bei subcutaner Anwendung hinderten die mit der Beibringung des Mittels verbundenen Schmerzen und die in Folge der Schmerzen eintretenden heftigen Bewegungen der Thiere das Erkennen einer reinen Allgemeinwirkung, wie dies aus unseren Versuchen ersichtlich ist. Jucken, Brennen, selbst Blasenbildung als Folge von Terpentinöl-Einreibung in die Haut wurde schon von früheren Untersuchern beschrieben.

Auch wenn man Versuche anstellt, bei welchen das Oel mittelst einer Röhre direct in den Magen injicirt wird, verursacht nur sehr verdünntes Terpentinöl keine Hyperämie und Anätzung der Magenschleimhaut.

Man sieht: Das Terpentinöl mag wie immer möglich einverleibt werden, stets ist es, wenn nicht in ganz verdünnten Mengen mit den Geweben in Berührung gebracht, *örtlich reizend.* Dieser örtliche Reiz, sowie die mit dem Schmerz verbundenen Reflexerscheinungen haben zu der Ansicht geführt, das Terpentinöl sei ein allgemein excitirendes Mittel.

Im Gegensatze hiezu kamen wir durch unsere Versuche mit sehr starken Verdünnungen zu der Ueberzeugung, dass die *Allgemeinwirkung* des Terpentinöls eine *lähmende* ist.

Im Nachstehenden stellen wir die Ergebnisse unserer Beobachtungen kurz zusammen.

Nervensystem. Nach Beobachtungen von *Hertwig* ist Terpentinöl eines der allerheftigsten Reizmittel für die Haut. Eine Einreibung an irgend eine Stelle des Körpers soll fast augenblicklich eine heftig juckende und schmerzhafte Empfindung bewirken. Eine schmerzhafte Erregung sensibler Nerven entsteht auch, wenn Terpentinöl vom Magen oder von der Mund-Rachenschleimhaut aus wirkt. Nach den durch diesen örtlichen Reiz verursachten Erregungserscheinungen beobachteten wir aber stets Lähmungserscheinungen. Bei Fröschen zeigt sich nach subcutaner Beibringung von 2 Tropfen Terpentinöl nach einigen Minuten Verlust der willkührlichen Bewegung. Jedoch reagiren die Thiere noch, wenn die Füsse in eine Schwefelsäure-Lösung 1 : 750 getaucht werden und auf 0,001 Strychnin entsteht bei Berührung Tetanus. Endlich erlischt auch die Reflexerregbarkeit. Motorische Nerven und quergestreifte Muskeln bleiben, auch wenn complete allgemeine Lähmung eingetreten ist, noch erregbar.

Ein Kaninchen, dem 12,0 Terpentinöl mit 18,0 Wasser in Emulsionsform in den Magen injicirt wurde, verlor nach 15 Minuten die willkührliche Bewegung, reagirte aber auf Berührung der Cornea noch gut durch Schliessung der Augenlider. Später trat vollständige Reflexlähmung, dann klonische Krämpfe und nach $2^3/_4$ Stunden der Tod ein.

Junge Katzen zeigten nach Injection von 5,0 unter die Haut oder in den Magen starke Schmerzempfindungen. Dann

trat eine deutliche Schwerfälligkeit in ihren Bewegungen auf. Sie wackelten beim Gehen wie betrunken, fielen auf die Seite, blieben so liegen und fielen beim Versuche aufzustehen von einer Seite auf die andere. Endlich traten klonische und tonische (Nackencontractur) Krämpfe und der Tod ein.

Die lähmende Einwirkung auf das Gehirn wurde auch von früheren Beobachtern, sowohl beim Menschen als beim Thiere wahrgenommen. *Nach unseren Resultaten lähmt Terpentinöl zuerst die Hirnthätigkeit und später die Reflexerregbarkeit.*

Athmung und Athmungsorgane. Die Anzahl der Athemzüge in 15 Secunden sank bei unseren Versuchen sowohl nach Beibringung des Oeles in den Magen, wie nach Einathmung von durch Terpentinöl geleiteter Luft von Anfang an allmählich ab. Bei einem Kaninchen, dem es in den Magen injicirt wurde, sank die Athmungsfrequenz innerhalb zweier Stunden um 15 Athemzüge in der Viertelminute. Bei einem anderen sank nach derselben Beibringung die Frequenz in $2^1/_2$ Stunden bis 0; bei einem Hunde, der Terpentinöldämpfe durch die Trachealcanüle einathmete, in 15 Minuten um 21; bei einem Kaninchen, dem das Oel auf dieselbe Weise beigebracht wurde, in $1^3/_4$ Stunden um 8. Eine krankhafte Veränderung in den Lungen oder in der Luftröhrenschleimhaut wurde von uns selbst, wenn durch reines Terpentinöl geleitete Luft eingeathmet wurde, nie beobachtet.

Blutkreislauf. Bezüglich des Verhaltens der Pulsfrequenz nach Terpentinöl-Beibringung fand sich bei Warmblütern eine solche Inconstanz und Unregelmässigkeit, dass wir zu keinem ganz sicheren Schlusse kommen konnten. Am ehesten scheint noch die allmälige regelmässige Abnahme der Pulsschläge von 70 bis 45 in der Viertelminute während 2 stündiger Beobachtung an einem Kaninchen, welchem das Oel in den Magen injicirt wurde (Versuch 8.) als Wirkung des Terpentinöls. Bei Inhalation steigt zwar die Frequenz im allgemeinen, doch sind immer viele Schwankungen bemerkbar (Versuch 10.).

Temperatur. Von uns wurden zwei Versuche an demselben Kaninchen angestellt. Der erste ergab ein Sinken der Temperatur in ano um $0,6^0$ C. in $2^1/_2$ Stunden nach subcutaner Injection von 6,0.

Am nächsten Tage war die Temperatur 0,2° C. tiefer als Tags vorher. Dieselbe sank dann nach Injection von 12,0 in den Magen bis zum Tode in 2 Stunden 40 Minuten um 6,7° C.

Verdauung. Verdauungsorgane. Bei jungen Katzen, deren Mundschleimhaut mit Terpentinöl in Berührung gekommen war, zeigte sich starker Speichelfluss, sowie auf 5,0 Erbrechen. Nach subcutaner Injection von 0,5 trat stets bedeutende Abnahme der Fresslust ein. Die Darmausleerung von Kaninchen war nach subcutaner Injection von 5,0—10,0 ungewöhnlich weich.

Bei einem Kaninchen, dem 12,0 in den Magen injicirt worden waren, fand sich die Schleimhaut des Magens mit Ausnahme der Pylorusgegend geröthet, an vielen Stellen angeätzt (Substanzverlust). Diese Stellen waren dunkel, braunschwarz gefärbt. Bei einem anderen war nach Injection von 5,0 die Magenschleimhaut an mehreren Stellen hyperämisch.

Urin. Frühere Beobachter fanden nach kleinen Dosen eine Vermehrung, nach grossen eine Verminderung der ausgeschiedenen Harnmengen. Hiemit stimmen unsere Versuchsresultate vollständig überein. Wir fanden bei Kaninchen nach kleinen Dosen (0,12) eine Vermehrung, nach grösseren (0,5) eine Verminderung der Harnmengen. Nach letzteren hatte der Urin ausserdem eine dunkelgelbe oder braunrothe Farbe und erhöhtes specifisches Gewicht.

Todes-Dosen. Bei Kaninchen trat nach Injection von 0,14—0,28 Ol. Tereb. in Venen in 4—9 Min. Tod ein. 1,5—6,0 hatten dagegen noch keine Todeswirkung, wenn subcutan injicirt wurde. Erst subcutane Injectionen von 10,0 waren tödtlich und zwar erst nach Stunden. 10,0 in den Magen injicirt, tödteten ebenfalls. Bei Hunden folgte auf subcutane Injection von 10,4 noch keine Todeswirkung, doch trat dieselbe nach Injection von 5,0 in eine Vene schon nach 13 Minuten ein.

Es folgt ein Theil unserer Versuche:

1. Versuch.

Einem Kaninchen wurden Canülen in die Trachea, in eine Arteria carotis und in eine Vena jugularis eingebunden. Die erste mit einem Marey'schen Cardiographen, die zweite mit einem Fick'schen Cautschuk-Manometer verbunden und so Respirations- und Puls-Frequenz sowie Blutdruck an die rotirende Trommel geschrieben. Oleum Terbinthinae rectificatum wurde mit Wasser geschüttelt, um es möglichst fein zu zertheilen und so in Emulsionsform injicirt.

Zeit.		Respirat.- Frequenz in 15 Sec.	Puls- Frequenz in 15 Sec.	Blutdruck in mm. Hg	Bemerkungen.
	Normales Verhalten.	12	64	117	
	1. Injection durch eine Canüle in Vena jugularis 0,14 Ol. Tereb. EinigeSecunden nachher:				
	2. Injection 0,14.				
4 sec.		17	62	101	Zugleich mit der zweiten Injection werden die Respirationswellen um das 3—4fache höher.
1 min.			58		
2 „		14	62	90	
3 „		37			Puls aussetzend.
4 „		12	64		Sehr kleine Pulswellen.
4 „ 15 „		0	0	0	Tod.

2. Versuch.

Kaninchen. Verfahren wie bei Versuch 1.

Zeit.		Respirat.- Frequenz in 15 Sec.	Puls- Frequenz in 15 Sec.	Blut-Druck in mm. Hg	Bemerkungen.
	Normal.	18	67	132	
	1. Injection 0,07 in Vena jugularis.				Während der Injection abnorm hohe Respirations-Wellen.
	Während der Injection.	25	68	138	
1 min. 30 sec.		20	68	120	
2 „	2. Injection 0,07.				
2 „ 10 „		22	68	96	Ungewöhnlich hohe, jäh aufsteigende und fallende Respirat.-Wellen, manche 7—8fach höher.
3 „ 40 „		8		49	
5 „ 30 „		3,5	81	19	Pulswellen hie und da aussetzend sehr klein. BeideVagi durchschnitten.
7 „ 40 „		1,5	81	19	Ganz kleine Pulswellen.
9 „ 20 „		0	0	0	Tod.

3. Versuch.

Hund. Dasselbe Verfahren wie bei Versuch 1, nur wird hier eine Canüle in eine Vene am Fussrücken eingelegt.

Zeit.		Respirat.- Frequenz in 15 Sec.	Puls- Frequenz in 15 Sec.	Blutdruck in mm. Hg	Bemerkungen.
	Normal.	3,5	21	175	
	1. Injection in Vene am Fussrücken 0,2 Ol. Tereb. mit 1,0 Wasser.				Während der Injection werden plötzlich die Respirations-Wellen um das 3fache höher.
	Während der Injection.	10,5	20	175	
3min.		4,5	21	167	
3min.15sec.	2. Injection 0,2 Ol. Tereb. 1,0 Wasser.				
4 „ 15 „		11	21	167	
6 „ 4 „		19	21	167	Ungewöhnlich hohe, jähe Respirat.-Wellen, Krämpfe.
6min.24sec.	3. Injection 0,2 Ol. mit 1,0 Wasser.				
7 „ 20 „		18	16	167	
7 „ 60 „	4. Injection 0,2 Ol. mit 1,0 Wasser.				
8 „ 7 „		38	17	167	Krämpfe, Respirations-Wellen 3—4fach höher.
9 „ 7 „		22	16	167	
9 „ 22 „	5. Injection 0,2 Ol. mit 1,0 Wasser.				
10 „ 22 „		27	16	167	

Versuch wird aufgehoben. Thier lebt am 3. Tage noch.

4. Versuch.

Hund, mit dem schon Versuch 3 gemacht wurde vor 3 Tagen. Das Thier athmet schwierig. Husten. Puls-Respiration-Frequenz erhöht. Pulswellen um 10 höher als am normalen Thiere. Versuchsverfahren wie bei Versuch 3.

Zeit.		Respirat.- Frequenz in 15 Sec.	Puls- Frequenz in 15 Sec.	Blutdruck in mm. Hg	Bemerkungen.
1 min.		17	30	219	
	1. Injection 0,5 Ol. mit 0,5 Wasser in Vene am Fussrücken.				
1 „		12	26	219	
	2. Injection 0,5 Ol. mit 2,5 Wasser.				
1 „ 30 sec.		29	28	211	
	3. Injection 1,0 Ol. mit 5,0 Wasser.				
3 „ 15 „		36	25	211	Die Respirations-Wellen an 1. Stelle 6—7mal höher.
	4. Injection 1,0 Ol. mit 5,0 Wasser.				
6 „ 30 „		20	21	72	Die Pulswellen und der Blutdruck werden in äusserst regelmässiger Weise nach und nach niedriger.
	5. Injection 1,0 Ol mit 5,0 Wasser.				
10 min 30 sec.		16	28	65	Pulswellen sehr niedrig.
	6. Injection 1,0 Ol. mit 5,0 Wasser.				
11 „ 30 „		7	35	52	
12 „ 30 „		0	27	39	Pulswellen sehr niedrig, kaum zu zählen.
„ 30 „		0	0	0	Tod.

5. Versuch.

Kaninchen. Versuchsverfahren wie bei Versuch 1. Nur wird die Venencanüle weggelassen. Die Injectionen geschehen subcutan.

Zeit.		Respirat.- Frequenz in 15 Sec.	Puls- Frequenz in 15 Sec.	Blutdruck in mm. Hg	Bemerkungen.
	Normal.	8,5	59	126	
	1. Injection 0,14 Ol. Tereb. mit 0,5 Wasser.				
2min.		9,5	59	126	
	2. Injection 0,14 Ol. mit 0,5 Wasser.				
	3. Injection 0,14 Ol. mit 0,5 Wasser.				
	4. Injection 0,14 Ol. mit 0,5 Wasser.				
3 „		16	63		
4 „		12	63	154	
5 „		7			Gerinnung. Carotis-Canüle ausgeputzt.
6 „		10	61	154	
7 „		18,2	59	78	

6. Versuch.

Kaninchen. Verfahren wie früher bei Versuch 5. Injectionen subcutan.

Zeit.		Respirat.- Frequenz in 15 Sec.	Puls- Frequenz in 15 Sec.	Blutdruck in mm. Hg	Bemerkungen.
	Normal.	16,5	67	138	
	1 Vagus durchschnitten.				
		9,5	60	138	Die Athmungswellen 2-3mal höher.
2min.		17	70	126	
	1. Injection 0,14 Ol.				
12 „		17	70	126	
	2. Injection 0,28 Ol.				
23 „		14,5	65	132	
	3. Injection 0,28 Ol.				
35 „		15	71	84	
37 „		15	72	84	

7. Versuch.

Hund. Verfahren wie bei Versuch 5. Injectionen subcutan.

Zeit.		Respirat.- Frequenz in 15 Sec.	Puls- Frequenz in 15 Sec.	Blutdruck in mm. Hg	Bemerkungen.
	Normal.	5	40	182	
	1. Injection 1,0 Ol. Tereb. 5,0 Wasser.				
2min.		9,5	38	219	
7 „		6	44	197	Vertiefte Athmung.
15 „		5	44	182	
30 „		5	44	189	
35 „	2. Inject. 1,0 Ol. Tereb.				
50 „		10	42	211	
1h		5	43	189	
1h 5 „	3. Inject. 1,0 Ol. Tereb.				
1h 15 „		6,5	44	197	
1h 20 „		7			
1h 25 „	4. Inject. 2,0 Ol. Tereb.				
1h 40 „		10	44	197	
1h 45 „	5. Inject. 2,0 Ol. Tereb.				
2h		8	48	189	
2h 5min.	6. Inject. 2,0 Ol. Tereb.	13	46	197	
2h 15 „					
2h 20 „	2 Vagi durchschnitten.				
2h 45 „		0,5	66	219	Athmungswellen um das 3fache höher.
2h 50 „	17. Inject. 1,4 Ol. Tereb.				
3h		0,5	64	167	Bei peripherer Vagusreizung Herzstillstand.

8. Versuch.

Kaninchen. Es wird eine Sonde in den Magen eingeführt. Hiedurch wird injicirt, sonst wie früher.

Zeit.		Respirat.- Freqnenz in 15 Sec.	Puls- Freqnenz in 15 Sec.	Blutdruck in mm. Hg	Bemerkungen.
	Normal.	21	70	119	
4h 20min.	1. Inject. 0,56 Ol. Tereb.				
4h 26 „		15	66	119	
4h 28 „	2. Inject. 0,56 Ol. Tereb.				
4h 33 „		19	52	138	
4h 40 „	3. Inject. 0,56 Ol. Tereb.				
4h 45 „		19	52	138	
4h 47 „	4. Inject. 0,56 Ol. Tereb.				
4h 52 „		17	52	138	
4h 57 „	5. Inject. 0,56 Ol. Tereb.				
5h 7 „		19	53	138	
5h 15 „	6. Inject. 0,56 Ol. Tereb.				Gerinnung in Carotis-Canüle. Blutung 2,0. Canüle wird tiefer in die Arteria eingebunden.
5h 49 „		11	56	119	
5h 53 „		14	54	119	
5h 58 „	7. Inject. 1,12 Ol. Tereb.				
5h 59 „		12	45	138	
6h 7 „	8. Inject. 1,68 Ol. Tereb.				
6h 8 „		8	46	142	
6h 20 „		5	47	142	
6h 23 „		5	46	138	
6h 30 „		6	45	133	

Mehrere Stellen der Magenschleimhaut zeigten sich hyperämisch.

9. Versuch.

2h. 30min. Kaninchen. Temperatur in ano 37,9. Respirations-Frequenz 21 in 15 Secunden.

3h. 12,0 Oleum Terebinthinae mit 18,0 Wasser durch eine Sonde in den Magen injicirt. Das Thier kann kurz darauf die beiden Hinterfüsse beim Kriechen nicht gut gebrauchen. Sitzt dann im Käfig. Lässt sich auf den Rücken legen.

3h. 15min. Respirations-Frequenz 15 in 15 Secunden. Das Thier ist ganz erschlafft, reagirt aber noch gut nach Berührung der Cornea durch Schliessen der Augen. Temperatur 36,3.

4h. Respirations-Frequenz 12. Auf heftige sensible Reizung keine Veränderung an der Pupille.

4h. 20min. Das Thier stösst Schmerzlaute aus.

4h. 30min. Respirations-Frequenz 11. Temperatur 33,6.

5h. Respirations-Frequenz 11. Temperatur 32,3.

5h. 10min. Respirations-Frequenz 6. Temperatur 31,6. Das Thier bekommt krampfhafte Zuckungen, bewegt den Kopf nach hinten und vorne, sperrt den Mund auf und zu. Reflex-Erregbarkeit gänzlich erloschen. Athmungs-Herz-Stillstand. Die Schleimhaut des Magens mit Ausnahme der Pylorusgegend geröthet, an vielen Stellen angeätzt. Diese Stellen dunkelbraun gefärbt.

10. Versuch.

Kaninchen. Durch Terpentinöl geleitete Luft wurde mittelst einer Tracheal-Canüle eingeathmet. Sonst wie den früheren Versuchen.

Zeit.		Resp.-rat.-	Puls-	Blut-druck in mm.	Bemerkungen.
		Frequenz in 15 Sec.		Curvenhöhe.	
0	Das Thier athmet gewöhnliche Luft.	24	59	30	Die Respirations-Wellen sind höher, auch ist die Respirations-Frequenz vermehrt gegenüber dem gewöhnlichen, durchschnittlichen Verhalten der Kaninchen. Jedenfalls eine Folge der ungewohnten Athmung durch den Apparat
	Nun wird die Luft durch Ol. Tereb. geleitet.				
5sec.		21	58	30	
1min.		24	59	30	
3 "		22	63	31	
6 "		20	63	31	
10 "		14	59	31	

Zeit.		Respirat.- Frequenz in 15 Sec.	Puls- Frequenz in 15 Sec.	Blutdruck in mm. Curvenhöhe	Bemerkungen.
25min.		17	65	30	
55 „		15	67	29	
1h 20 „		16	64	27	
1h 25 „		16	64	27	
1h 40 „		16	62	26	
1h 45 „		16	61	25	

11. Versuch.

Hund. Dasselbe Verfahren wie bei Versuch 10.

Zeit.		Respirat.- Frequenz in 15 Sec.	Puls- Frequenz in 15 Sec.	Blutdruck in mm. Curvenhöhe	Bemerkungen.
	Vor der Terpentin-Inhalation.	25	26	17	Die Respirations-Frequenz ist dem normalen Verhalten anderer Hunde gegenüber beschleunigt.
		19	25	17	
0	Das Thier athmet von nun an mit Ol. Tereb. geschwängerte Luft.				
30sec.		17	31	18	
4min.		3	23	20	Die Respirations-Curven zeigen auf der Kuppenhöhe kleine Lücken, welche unvollständigen Respirationen entsprechen.
7 „		12	40	20	
8 „		5	24	28	Die Athmung hört an 1. Stelle circa 17 Secunden lang ganz auf.
14 „					
14 „ 15 „		4	22	15	Beide Vagi durchschnitten 30 Secunden lang, ganz kleine dem Stillstand fast entsprechende Respirations-Wellen. Pulswellen kleiner.

Zeit.		Respirat.- Frequenz in 15 Sec.	Puls- Frequenz in 15 Sec.	Blutdruck in mm. Curvenhöhe	Bemerkungen.
16min.		2	50	15	
16 „ 15sec.		12	59	14	Atropin subcutan injicirt. Kurz darauf 40 Secunden lang Stillstand der Respiration.
18 „					
20 „		7	64	8	

12. Versuch.

An einem Frosche wird das Herz blosgelegt.

Zeit.	Pulsation des Herzens in 15 Sec.	Bemerkungen.
4h 25min.	11	Zimmer-Temperatur 18,9° C.
4h 28 „	11	
4h 30 „	10	
4h 33 „	11	
4h 37 „		Nun wird 1 Tropfen Ol. Tereb. unter die Haut des Oberschenkels gebracht und verrieben.
4h 39 „	11	
4h 40 „	11	
4h 47 „	10	
4h 50 „	11	
5h	10	
5h 15 „	11	
5h 30 „	10	
6h	10	
6h 7 „		Noch 1 Tropfen Ol. Tereb. unter die Haut des Oberschenkels.
6h 9 „	9	
6h 11 „	10	
6h 15 „	9	
6h 20 „	9	Contractionen schwächer.
6h 27 „	10	
6h 30 „	9	

Zeit.		Pulsationen des Herzens in 15 Sec.	Bemerkungen.
6h	40min.	9	
6h	50 „	10	Herz ist kleiner.
7h		9	
7h	10 „	9	
7h	15 „	10	Zimmer-Temperatur 20,3° C.
7h	25 „		Noch 1 starker Tropfen Ol. Tereb. unter die Haut.
7h	26 „	9	
7h	27 „	10	2 Tropfen Kochsalzlösung aufs Herz.
7h	30 „	10	
7h	35 „	9	
7h	40 „	10	

Anmerkung. Die unter Leitung *H. Köhler's* angestellten Versuche über Terpentinöl erschienen erst nach Abschluss unserer Arbeit und konnten deshalb von uns nicht mehr berücksichtigt werden.

Ueber den Einfluss verdünnter Säuren auf Blutkreislauf und Temperatur.

Von

PHILIPP HOFBAUER,

cand. med. aus Bamberg.

Nachstehende Arbeit wurde im pharmakologischen Institut der Universität Würzburg unter Leitung des Herrn Professor Rossbach ausgeführt.

I.

Ueber die Beeinflussung des Kreislaufes und der Temperatur durch medicamentöse Gaben verdünnter Säuren, namentlich der Essigsäure liegen nur ausführliche ältere Berichte und Versuche von *Bobrik*.[1]) und *Hertwig*[2]) vor. In sehr vielen Punkten muss ich jedoch denselben auf Grund eigner Versuche entgegentreten

Bobrik gibt für Essigsäure (Citronen- und Wein-Säure) an, dass bei Kaltblütern nach Bepinselung der Haut, Einverleibung in den Magen, in das Blut, diastolische Herzstillstände und langdauernde Verlangsamung der Herzschläge zu Stande kommen.

Die Versuche an Fröschen machte er in folgender Weise:

Er spritzte einem Frosche, dem er vorher das Herz blos gelegt hatte, durch eine unpaare Bauchvene 1 Ccm. 6 % Essig ein. Hierauf wurden in kurzer Zeit die Pulsationen des Herzens langsamer und zögernder, um endlich ganz aufzuhören. Später begannen sie allmählig wieder einzutreten. Destillirtes Wasser hatte, bei einem andern Frosch eingespritzt, diesen Erfolg nicht.

Einem andern Frosche brachte er nach Bloslegung des Herzens durch ein kleines in den Magen geschnittenes Loch

---

[1]) *Bobrik:* Diss. inaug, Königsberg 1863.

[2]) *Hertwig*, Arzneimittellehre.

$3^1/_2$ Ccm. 20 % Essig bei. Es erfolgte heftige Erregung durch die Schmerzen; die Herzschläge nahmen Anfangs zu; eine Viertelstunde später machte sich jedoch eine bedeutende Abnahme derselben bemerklich.

Der Frosch erhielt hierauf nochmals die nämliche Dosis, in Folge dessen das Herz immer langsamer schlug und endlich ganz aufhörte; nachdem die Herzschläge für kurze Zeit nochmals in geringer Anzahl eingetreten waren, blieb das Herz stehen und war nicht mehr in Thätigkeit zu bringen.

Denselben Erfolg hatte er in einem ähnlichen Versuche. in dem er den Frosch vorher curarisirt und per os 3 Ccm. 20 % Essig in den Magen gespritzt hatte.

Da diese Verlangsamung auch auftrete nach Decapitation, Durchschneidung und Lähmung der nn. vagi, so schliesst *Bobrik*, dass dieselbe nicht reflectorisch als Reiz der hemmenden Apparate aufgefasst werden darf, sondern als eine direkte Wirkung der in das Blut gelangten Säuren auf das Herz.

Er goss nämlich einem Frosche allmälig per os 5 Ccm. 6 % Essig in den Magen, worauf sich nach Verlauf einer halben Stunde die Zahl der Herzcontractionen um $^2/_3$ der ursprünglichen Höhe verminderte, welche Verminderung sich auch noch eine Stunde später fand. Er bedeckte sodann das blosse Herz des Frosches mit einer feuchten Leinwand und bemerkte zwölf Stunden später eine Zunahme der Contractionen um die Hälfte. Er durchschnitt sodann, beide nn. vagi. In Folge dessen stieg die Bewegung des Herzens sogleich auf die anfängliche Pulszahl. Als er dann die Schenkel mit Essigsäure bestrich, zeigten sich ungleiche Contractionen, die zuletzt peristaltisch wurden, worauf das Herz nach 5 Minuten stillstand. Es erholte sich allmälig wieder und zwar so, dass immer nach einigen Schlägen eine kleine Pause eintrat, einige Stunden später hatte der Puls dieselbe Höhe.

Während des Versuchs war die Farbe des Herzens blass und das Blut venös, bei erneuter Herzbewegung trat die richtige Farbe wieder auf.

Bei diesem Versuche war das Gehirn und Rückenmark zerstört, ebenso die betreffenden motorischen Nerven und die nn. vagi durchschnitten.

Ganz dieselbe Verlangsamung der Herzschläge fand *Bobrik* an Warmblütern; nach Einverleibung einer grössern Menge con-

centrirter Essigsäure in den Magen eines Kaninchens sei auch die Temperatur um 2—3° C. gefallen.

Auffallender Weise verhielten sich die Mineralsäuren ganz entgegengesetzt zur Herzthätigkeit; Schwefelsäure bewirke zwar auch beim Frosch Herzstillstand und Verlangsamung der Pulsfrequenz, aber nicht in Folge einer direkten Wirkung, sondern reflectorisch auf den Bahnen des Rückenmarkes und nn. vagus; Salz-, Salpeter- und Phosphor-Säure dagegen erzeugten bei innerlicher wie äusserlicher Anwendung Vermehrung und Verstärkung der Herzschläge; da dieselbe Wirkung nach Zerstörung des Gehirns und Rückenmarkes ausbleibe, könne man sie auch nur von einer centralen Nervenerregung ableiten. Bei Warmblüter-Versuchen sei ebenfalls zuerst Vermehrung und Verstärkung, sodann Verlangsamung der Herzschläge aufgetreten.

Wir führen einige Warmblüterversuche *Bobriks* hier an.

Einem kleinen Kaninchen, dessen Herzbewegungen vorher genau gemessen worden waren, goss er in die Vena jugularis nach und nach $2\frac{1}{2}$ Ccm. $\frac{1}{2}$% Essigsäurelösung, wodurch die Zahl der Herzschläge von 20 p. 5 Sec. auf 16 in 5 Sec. herabging, was also einer Differenz von 48 Schlägen in der Minute gleichkäme.

Einen weitern ähnlichen Versuch stellte er an, indem er einem Kaninchen in die Vena jugularis 3 Ccm. 6% Essigsäurelösung injicirte, worauf der Herzschlag nicht mehr gehört wurde; später hörte man 4, dann 8, dann 14, schliesslich 16 Herzschläge in 5 Secunden, welche Zahl auch blieb. Er injicirte noch 1 Ccm. derselben Lösung, worauf das Herz fast drei Minuten stillstand. Schliesslich verendete das Kaninchen unter Erscheinungen von Frostschauern nach 10 Stunden.

Die sogleich nach dem Tode gemachte Section konnte keine Todesursache ergeben.

Es folgen einige weitere Versuche der Art, von denen blos das Resultat mitgetheilt wird.

Ein Kaninchen erhielt 2 Ccm. 2% Essigsäurelösung in die Vena jugularis. Der Puls sank um zwei Schläge in 5 Secunden, Differenz 24 in der Minute.

Ein Kaninchen 2 Ccm. 4% Essigsäurelösung in die V. jugularis.

Abnahme um 4 Schläge, Differenz 48 p. 1 Minute.

Zwei Versuche an kleinen Katzen hatten denselben Erfolg, nämlich:

a. 2 Ccm. 6% Essigsäurelösung in d. Ven. jugul.
Abnahme 2 (v. 14—12 in 5 Sec.),
Differenz 24 p. 1 Minute.

b. 3½ Ccm. 6% Essigsäurelösung in d. Ven. jugul.
Abnahme 4 (v. 17—13 in 5 Sec.),
Differenz 48 in der Minute.

Ein weiterer Versuch bestand darin, dass er einem Kaninchen die nn. vagi auf beiden Seiten durchschnitt. wodurch sich der Puls so sehr beschleunigte, dass er nicht mehr gezählt werden konnte [1]).

Er goss hierauf 2 Ccm. 6% Essigsäure-Lösung ein, und der Puls, der vorher 25 Schläge in 5 Secunden betrug, sank sofort auf 16 und nach abermaliger Applikation von 2 Ccm. auf 14. Als er zwölf Stunden später bei dem Thiere auskultirte, fand er 16 in 5 Secunden.

Was nun die Wärmeabnahme betrifft, die er bei allen Versuchen beobachtete und die, wie er angibt, so deutlich waren, dass er sie sogar mit der Hand fühlte, so wird hier ein Versuch *Bobriks* angeführt, der hauptsächlich zur Constatirung dieser Angabe ausgeführt wurde.

Nachdem er bei einem ausgewachsenen Kaninchen 14 Herzkontraktionen in 5 Secunden gezählt und die Körperwärme durch ein per anum eingeführtes Thermometer gemessen hatte, brachte er per os 8 Ccm. 10% Essigsäurelösung in den Magen.

Im Anfange trat eine ziemlich bedeutende Verminderung der Herzschläge ein, und zwar sanken sie bis auf 5 in 5 Secunden, dann vermehrten sich die Contractionen wieder, so dass sie bis auf 16 stiegen, blieben aber kurz darauf bei der Zahl 12 stehen.

Nach Verlauf einer halben Stunde war eine Verminderung der Temperatur um 3° C. eingetreten, das Thermometer war von 38° auf 35° gesunken.

Bei Versuchen an sich selbst fand *B.* ebenfalls Verlangsamung der Herzschläge, sowie eine bedeutende Abflachung der Pulskurven und Abnahme der Temperatur, indem er sowohl durch innerliche Gaben als durch Fussbäder die Wirkungen der Essigsäure versuchte. Es folgt die Anführung dieser Versuche:

---

[1]) Bei Kaninchen hat aber Durchschneidung der N. vagi gewöhnlich keinen Einfluss auf Vermehrung der Herzschläge.

Früh Morgens kurz nach dem Aufstehen und eingenommenen Frühstück zählte er seinen Puls genau und fand 79 Schläge in der Minute; hierauf trank er eine Lösung von 10 Gramm concentrirten Essig auf 150 Wasser.

Danach fand er seinen Puls:

nach 5 Minuten zu 76 Schlägen,
„ 18 „ = 71 „
„ 38 „ = 65 „
„ 53 „ = 70 „

Den nämlichen Versuch wiederholte er:

Vor dem Trinken der nämlichen Lösung war der Puls 78; hierauf nahm er 8^h 55 dieselbe Lösung und fand:

9^h 5′ = 73 Schläge
9^h 15′ = 71 „
9^h 30′ = 69 „
9^h 45′ = 70 „

und auf dieser Zahl blieb der Puls stehen.

Da er bei diesen Versuchen wahrnahm, dass sich jedesmal die Resistenz der Art. radialis verändere, so stellte er einen Versuch an, in welchem er die Pulskurven aufzeichnete und durch das Thermometer die Körperwärme genau mass. Das Resultat war die Abflachung der Curven nach erfolgter Einnahme der Essigsäurelösung, sowie wiederum Abnahme der Herzkontraktionen; die Abnahme der Temperatur jedoch war in diesem ersten Versuche nicht bedeutend und kehrte auch innerhalb sehr kurzer Zeit zur vorherigen Höhe zurück.

Ein Versuch anderer Art war, wie folgt:

Er bereitete sich ein Fussbad aus drei grossen Krügen puren Essigs und ebensoviel warmen Wassers.

Der Puls, der vorher 72 betrug, sank in 18 Minuten auf 62, die Pulskurven wurden flacher, eine Viertelstunde später war der Puls 60 in der Minute; nach abermals 15 Minuten 62; die Pulskurve zeigte keinen besonderen Unterschied von der vorigen.

Während dieses Versuchs war die Temperatur gesunken um einen halben Grad, von 37° auf 36,5° C.

Am folgenden Morgen fand er den Puls gleich 55 in der Minute und bezieht er diese Abnahme darauf, dass er die Mischung zum Fussbad während der ganzen Nacht in seinem Schlafzimmer stehen liess und deren Dämpfe einathmete. Er wieder-

holte diesen Versuch nochmals und es ergab sich ein Sinken des Pulses von 60 auf 50; bis zum nächsten Morgen war der Puls wieder auf der vorigen Höhe 60, nachdem für diese Nacht die Fussbadmischuug aus dem Zimmer entfernt worden war.

Aus allen diesen Versuchen schliesst *Bobrik* für die Essigsäure drei Arten von Wirkungen, nämlich sie schwäche und verlangsame Herz- und Arterienpulse und setze die Körpertemperatur herab in Folge Minderung der Oxydationsprozesse.

Nach *Hertwig* wird nach innerlichem Gebrauche kleiner Gaben verdünnter Mineralsäuren der Puls bei Warmblütern kleiner, härter und etwas langsamer, der Herzschlag weniger fühlbar, nach innerlichem Gebrauche vegetabilischer Säuren der Puls weicher, schwächer und kleiner.

Schon bei oberflächlicher Betrachtung muss das Unwahrscheinliche dieser Angaben in die Augen fallen. Wenn man einen Tropfen Säure auf den Fuss eines Frosches aufpinselt, kann dieselbe höchstens als essigsaures Salz bis zum Herzen kommen; eine viel grössere Quantität des letztern aber als jenem Tropfen entspricht, sei es Natrium oder Kalium-Salz, unter die Haut gebracht, hat keine Herzwirkung; dann macht Essigsäure so gut Schmerzen wie Schwefelsäure; warum soll nun die Pulsverlangsamung bei letzterer reflektorisch, bei ersterer direkt zu Stande kommen?

Auch die Selbstversuche *Bobriks* sind nicht überzeugend. Wenn in einem Essigfussbad schon nach 18 Minuten die Pulszahl um 10 Schläge sank, von 72 auf 62, so kann dies doch unmöglich auf Essigwirkung bezogen werden, da in dieser kurzen Zeit viel zu wenig Essig in den Körper durch Haut und Lunge aufgenommen worden sein konnte. Zieht man nun in Erwägung, dass *Bobrik*, als er früher Essig durch Trinken direkt in den Körper aufgenommen hatte, und zwar 10 grm. mit 150 grm. Wasser verdünnt, nur eine Abnahme des Pulses um 8 Schläge fand, so ist dies gar kein Verhältniss. Jedenfalls ist es richtiger, das Sinken des Pulses auf das ruhige Sitzen während des Fussbades als auf die Essigsäure zu beziehen.

Was die Temperaturmessungen betrifft, so wurden diese wahrscheinlich in der Achselhöhle gemacht, können also, nach dem, was wir bis jetzt wissen, nicht als Anhaltspunkte benützt werden.

II.

Die von uns an einer grossen Zahl von Thieren angestellten Versuche haben auch mit grösster Sicherheit die Unhaltbarkeit obiger Angaben nachgewiesen. Wir fanden, dass die anorganischen Säuren (Schwefel-, Salpeter-, Salzsäure) gerade so auf das Herz der Kaltblüter wirken wie die Essigsäure. Alle diese Säuren bewirken aber nur dann Herzstillstand und Verlangsamung des Herzschlages bei Applikation auf oder unter die Haut, wenn die nn. vagi noch funktioniren; bei Winterfröschen mit unwirksamen Vagis und bei atropinisirten Fröschen kann man unter keinen Umständen weder durch anorganische noch durch organische Säuren eine Pulsverlangsamung bewirken; durchschneidet man Fröschen den N. ischiadicus der einen Seite, so kann man bei wirksamen Vagis durch Bepinselung der Haut auf der Seite des undurchschnittenen Ischiadicus diastolischen Stillstand und Herzschlagverlangsamung erzeugen, auf der Seite der durchschnittenen nicht. Sind die Nervi vagi gelähmt, so bewirkt selbst direkt auf das Herz geträufelte Essigsäure keine Pulsverlangsamung.

Bei denjenigen Thieren, bei welchen Aufpinselung einer Säure Herzverlangsamung erzeugt, kann man dieselbe auch durch Brennen der Haut mit einer glühenden Nadel bewirken. (In einigen Ausnahmefällen, die jedenfalls als individuelle bezeichnet werden müssen, trat auf alle Säuren, aber auch auf Essigsäure Beschleunigung auf.) Es ist sonach die nach allen Säuren an manchen Fröschen auftretende Verlangsamung der Herzthätigkeit nur reflectorisch.

Wir verabreichten ferner drei jungen Männern im Alter zwischen 23 und 25 Jahren in nüchternem Zustande (4 Stunden nach dem Essen) 15,0 grm. starken Essig mit 90 grm. Wasserverdünnt, innerlich, ohne dass auch nur eine Spur von Aenderung in der Schnelligkeit und Stärke des Herzschlags eintrat.

Einem 4 Kilogramm schweren, kleinen gesunden Hunde wurde an einem Tage 35 grm. starken Essigs mit Wasser verdünnt, am zweiten Tage 60 grm. unverdünnten Essigs in den Magen mit der Magensonde gebracht, ohne dass Puls und Temperatur dadurch geändert worden wäre; ebensowenig Wirkung hatten 15 grm. Salzsäure in verdünntem Zustande.

Wir behaupten daher, dass verdünnte Säuren zwar kühlend schmecken, aber bei Gesunden weder Puls noch Temperatur auch nur im Geringsten herabsetzen. Auch haben wir bei unseren Versuchen an Menschen und Thieren nicht gefunden, dass nach den von uns gegebenen, immerhin nicht geringen Mengen Schwächezustände aufgetreten wären; das Gesammtverhalten blieb immer ganz normal.

Natürlich können jedoch diese Versuche an gesunden, normalen Menschen und Thieren keinen Rückschluss auf fieberhafte Zustände gestatten. Auch sind sie nur giltig für medicamentöse, diätetische stark verdünnte Gaben.

Im Folgenden werden die von uns gemachten Versuche angeführt.

I. Versuche an Kaltblütern (Fröschen).

I. Versuch

Um die Bewegungen des Thieres während des Versuchs zu verhindern, bekam dasselbe einen Tropfen Curarelösung unter die Haut.

Sodann wurden die Herzkontraktionen nach Bloslegung des Herzens wiederholt gezählt und betrugen dieselben 21 in 15 Secunden.

Hierauf wurde die Haut der linken unteren Extremität des Frosches mit einem in concentrirte Essigsäure getauchten Pinsel bepinselt und die Herzkontraktionen genau beobachtet. Ungefähr 5 Minuten später sanken dieselben auf 16, 14, 10, 6, dann trat eine diastol. Pause ein, worauf sie wieder von Neuem auftraten und nach einiger Zeit auf die ursprüngliche Höhe stiegen. Nach Beendigung dieses Versuchs wurde am andern Oberschenkel der N. ischiadicus durch- beziehungsweise ein Stück ausgeschnitten; dann wurde der linke Unterschenkel auf die nämliche Weise mit Essigsäure bepinselt und es war keine Verlangsamung der Herzkontraktionen wahrzunehmen.

Nun wurde am nämlichen Frosche wieder die recute untere Extremität, wo also der Nerv unverletzt erhalten und die schon vorher bepinselt worden war, zum Male mit Essigsäure bepinselt und es trat abermals eine Abnahme der Herzcontraktionen ein.

II. Versuch.

Zwei Frösche wurden neben einander gelegt, jedem ein Tropfen Curarelösung unter die Haut gebracht und das Herz blosgelegt.

Sodann wurde beiden der N. ischiadicus der linken untern Extremität durchschnitten und nach einer kurzen Pause die Zahl der Herzkontraktionen festgestellt, welche bei beiden 17 in $^1/_4$ Minute betrug und nun wurden dieselben neben einander beobachtet.

Nach Bepinselung der linken Extremitäten mit concentrirter Essigsäure trat bei keinem eine Wirkung ein, der Herzschlag blieb derselbe.

Nun wurde der rechte Unterschenkel, wo der Nerv vollständig unverletzt war, mit concentrirter Essigsäure bepinselt, worauf ausser lebhaften Reflexaktionen in

Folge der Schmerzen bei Frosch a eine Verminderung der Contractionen bis auf 11 in 1/4 Minute, bei Frosch b eine solche bis auf 6 in 1/4 Minute stattfand.

III. Versuch.

Bei diesem Versuche wurden wiederum zwei Frösche von der nämlichen Grösse neben einander beobachtet.

Frosch A bekam 3—4 Tropfen Atropin unter die Haut; normale Pulszahl 14 in 15 Sekunden.

Es wurde hierauf der eine Unterschenkel mit Acid. acet. conc. bepinselt, in Folge dessen sich jedoch keine Verminderung der Herzschläge ergab.

Frosch B, der kein Atropin erhielt, hatte in 1/2 Minute 11 Herzkontraktionen; nachdem auch bei diesem ein Unterschenkel mit Acid. aced. concentr. bepinselt worden war, trat fast sogleich eine Abnahme der Herzschläge bis auf 8 ein

IV. Versuch.

Dieser Versuch wurde an andern Fröschen auf die nämliche Weise ausgeführt wie der vorige, als Wiederholung desselben.

Frosch A, dessen Herzschläge 11 in 1/4 Minute betragen, erhält wieder einige Tropfen Atropin unter die Haut. Bepinselung der einen untern Extremität mit Acid. acet. concentr. bewirkt keine Verlangsamung der Herzschläge.

Bei Frosch B, der kein Atropin erhält, erfolgt, nachdem der eine Unterschenkel mit Essigsäure bepinselt worden ist, eine Abnahme der Herzkontraktionen und zwar von 11 auf 8 in 1/4 Minute.

V. Versuch.

Einem Frosche wurde, nachdem das Herz entblösst und die Herzkontraktionen genau gezählt worden waren, unter die Haut einige Tropfen Atropin gebracht.

Die Herzcontraktionen betrugen 9 in 15 Sekunden.

Es wurde der eine Unterschenkel mit Essigsäure bepinselt, eine Abnahme der Herzschläge trat nicht ein; das Herz wurde nun direkt durch Aufträuflung eines Tropfens Essig gereizt, worauf sich ebenfalls die Zahl der Herzschläge vollständig gleichblieb, ja eher um ein Weniges beschleunigt wurde.

VI. Versuch.

Einem Frosch wurde das Herz blosgelegt und dasselbe genau beobachtet; hierauf wurde ein Unterschenkel mit einem glühenden Stückchen Eisen (Nagel) gereizt, worauf eine starke Abnahme der Herzcontraktionen erfolgte, die sich bis zu einem kurzem Stillstand des Herzens in der Diastole steigerte, worauf aber das Herz wieder wie früher fortschlug.

VII. Versuch.

Bei diesem Versuche wurde ebenfalls das Herz des Frosches blosgelegt und der Herzschlag genau gezählt; es waren deren 10 in 15 Sekunden.

Der Frosch bekam einen Tropfen 2% Essigsäurelösung direct auf das Herz applicirt, in Folge dessen jedoch gar keine Abnahme der Herzschläge erfolgte.

VIII. Versuch.

Das Herz eines Frosches wurde blosgelegt, die Contractionen gezählt, welche 14 in $^1/_4$ Minute betrugen, und 1 Tropfen Curare subcutan injicirt.

Dann wurde der linke Unterschenkel mit einem glühenden Eisen gereizt; auf diese Reizung erfolgte keine Verlangsamung der Herzschläge.

Nachdem sich das Thier erholt hatte, wurde die rechte untere Extremität mit Essigsäure bepinselt, was eine Verlangsamung von drei Schlägen zur Folge hatte.

Nach einer weitern Ruhepause durchschnitt man den Nerv. ischiadicus des linken Oberschenkels und erhielt nach Bepinselung unterhalb der durchschnittenen Stelle mit Essigsäure keine Verlangsamung der Herzschläge.

IX. Versuch.

Nachdem auch hier wieder das Herz des Frosches blosgelegt worden war, bekam derselbe 2 Tropfen Curare subcutan. Die Herzcontraktionen betrugen 13 in $^1/_4$ Minute.

Alsdann wurde der linke Unterschenkel mit einem glühenden Eisen gereizt und es erfolgte sofort Verlangsamung der Herzschläge bis 9 in $^1/_4$ Minuten; in kurzer Zeit jedoch stiegen dieselben wieder zu der ursprünglichen Zahl an bis 13.

Nach diesem Versuche wurde dem Thiere eine Zeit lang Ruhe zur Erholung gestattet; als es genug geruht hatte, wurde derselbe Unterschenkel mit Essigsäure bepinselt; nach drei Minuten trat Verlangsamung der Herzschläge ein, so dass sie bis auf 10 sanken; auf dieser Höhe hielten sie sich mehrere Minuten lang dann nahmen sie wieder allmälig zu.

Nun wurde kurze Zeit danach noch ein dritter Versuch am nämlichen Thiere und zwar wieder an demselben Unterschenkel gemacht. Es wurde derselbe nach Durchschneidung des Nerven unterhalb der durchnittenen Stelle mit Acid. acetic. bepinselt, worauf aber keine Abnahme der Herzcontraktionen selbst bei längerer Beobachtung eintrat.

X. Versuch.

Dieser Versuch wurde mit vier gleich grossen nebeneinandergelegten Fröschen gleichzeitig angestellt und zwar bei je einem mit Salzsäure, mit Schwefelsäure, mit Salpetersäure und mit Essigsäure.

Das Herz aller Thiere wurde blosgelegt und die Herzcontraktionen nach öfterem Zählen genau festgestellt.

Die Säuren applicirte man auf gleich gross geschnittenen Fliesspapierstückchen auf den linken Oberschenkel in gleichen Mengen.

Zuerst kam der Versuch mit Salzsäure.

Frosch I.

a. Salzsäure:

Herzcontraktionen 13 in $^1/_4$ Minute.

Die Salzsäure wurde auf dem Fliesspapierstückchen applicirt, worauf starke Reflexaktionen eintraten; zwei Minuten lang nachher blieben die Herzschläge bei der Zahl 13 stehen, dann steigerten sie sich allmälig auf 14 in $^1/_4$ Minute; hierauf wurde das Papierstücken entfernt und die betreffende Stelle, welche mit der Säure in Berührung gekommen war, mit Wasser abgewaschen.

Nach Verlauf von 5 Minuten zählte man: 15—16 Schläge, nach 10 Minuten 15—16.

Kurze Pause.

Nach dieser Pause Applikation eines Fliesspapierstückchens mit Essigsäure getränkt auf den linken Oberschenkel: Es erfolgen starke Reflexaktionen; nach Beruhigung wurde gezählt und man fand nach einer Minute:

4h 14′	15—16 Schläge in 1/4 Minute
4h 17′	15—16 „ „
4h 21′	15—16 „ „
4h 25′	15—16 „ „

4h 26 wurde das Papierstückchen entfernt und die Stelle abgewaschen:

4h 35′	15—16 Schläge.

4h 37′ wurde mit 5 Tropfen Salzsäure tüchtig eingepinselt:

4h 44′	16 Schläge
4h 49′	16 „
5h 11′	16 „

5h 12′ 1 Tropfen Salzsäure unter die Haut und unmittelbar darauf ganz kurze Zeit reflektor. Verlangsamung.

5h 13′	16 Schläge
5h 19′	16 „
5h 26′	16 „
5h 35′	16 „
5h 50′	16 „

Frosch II.

b. Schwefelsäure:

Herzkontractionen 11 in 1/4 Minute.

Die Schwefelsäure wird applicirt und es erfolgen starke Reflexaktionen.

Nach Beruhigung des Thieres ist der Puls = 11.12.

Das Papier wird entfernt und die Stelle abgewaschen.

15 Minuten später:

4h 23	11.12

4h 24′ mit Schwefelsäure auf den linken Fuss eingepinselt:

4h 30′	13 Schläge
4h 32′	13 „
4h 39′	12.13 „
4h 50′	13 „
4h 52′	13 „
5h —	13 „

5h 5′ 3 Tropfen Schwefelsäure unter die Haut:

5h 9′	13 Schläge
5h 16′	11.10.11 „
5h 25′	13 „
5h 39′	13 „
5h 54′	13 „

Frosch III.

c. Salpetersäure:

Die normalen Herzcontraktionen betrugen hier 13 in 1/4 Minute.

Auch hier erfolgten ebenso wie bei den andern Fröschen starke Reflexaktionen nach Auflegen eines mit Salpetersäure getränkten Fliesspapierstückchens.

Zuerst trat eine Zunahme der Herzcontraktionen auf 15 ein, welche längere Zeit blieb.

Das Papierstückchen wurde hierauf entfernt und die Stelle abgewaschen.

Nach 10 Minuten war der Puls: 16.17,

Hierauf Einpinselung mit Essigsäure unter Eintreten von heftigen Reflexaktionen.

Die Herzschläge verhielten sich nun weiter:

4^h 20′	16 Schläge
4^h 27′	16 "
4^h 33′	16 "

4^h 34′ beide Hinterfüsse mit 5 Tropfen Essigsäure tüchtig eingepinselt:

4^h 41′	15.16
4^h 46′	16
4^h 48′	16.17
4^h 51′	16
5^h 1′	16.17
6^h 2′ 3 Tropfen Essigsäure unter die Haut.	
5^h 7′	16.17

5^h 10′ nochmal Essigsäure unter die Haut:

5^h 15′	16.17
5^h 20·	16
5^h 36′	19
5^h 48′	19
6^h 20′	20

Aufträufelung von 5 Tropfen Essigsäure Lsg. 1:6 auf das Herz.

6^h 21′	21.19.21.19.19,
6^h 30′	19.

Frosch IV.

d. Essigsäure.

Normale Herzschläge: 17.18 in 1/4 Minute.

6 Tropfen sehr verdünnten Essigs unter die Haut:

6^h 35′ Essig:

6^h 36′	19.19.19 Schläge
6^h 38′	19 "
6^h 42′	19 "
6^h 45′	19 "

Bemerkt muss noch werden, dass bei allen Fröschen während der ganzen Versuchszeit das Herz mit der gleichen Stärke fortschlug.

II. Versuche an Warmblütern (u. Menschen).

XI. Versuch.

Zu diesem Versuch, welcher an einem jungen, gesunden Hunde ausgeführt wurde, wurde eine Mischung von 60,0 G. Essig und 240,0 G. Wasser bereitet und dem Hunde in einzelnen Dosen beigebracht.

Die Herzschläge wurden mit dem Stethoskop gezählt und betrugen 21.22 in 1/4 Minute; die Temperatur gemessen per rectum, zeigte eine Höhe von 39,1.

4h 55′ wurden in den Magen mit der Schlundsonde 60 grm. der Mischung = 15,0 Essig eingegossen.

5h 15′ Temperatur: 39,3.

Herzschlag: 21.22.

5h 45′ bekam der Hund weitere 100 grm. von der Mischung.

6h 10′ bekam er nochmals eine Dosis etwa 80 grm., worauf man ihn 20 Minuten der Ruhe überliess.

6h 30′ Temperatur: 38,7.

6h 40′ Herzschlag: 26.27 (jedenfalls von der beim Eingiessen entstandenen Aufregung herrührend).

6h 48′ Herzschlag: 24.25.
6h 56′ „ 21.
7h 10′ Temperatur: 38,7.
7h 30′ Herzschlag: 21.22.
7h 40′ „ 21.22.
7h 45′ Temperatur: 38,9.
7h 50′ Herzschlag: 22.

XII. Versuch.

Es wurde drei jungen Männern im Alter zwischen 23 und 25 Jahren eine Mischung von Essig und destill. Wasser gegeben und zwar in dem Verhältniss von 5 grm. Essig auf 30 grm. Wasser.

Der Versuch geschah bei allen gleichzeitig, wobei sie ruhig neben einander sassen, bei derselben Zimmertemperatur, im nüchternen Zustande, 4½ Stunden nach dem Mittagessen.

Normale Pulsschläge:

Person A. B. C.
5h 30′ — 13. 17. 19 in ¼ Minute.

5h 46—49′ erhielten alle drei je eine Mischung von 5 : 30 grm.

5h 50′ — 14. — 17. — 19
5h 55′ — 14. — 18. — 19 Gefühl von Wärme im Magen.

Applikation einer weiteren Dosis von 5 : 30 grm.

A.	B.	C.
14.	14.	20.
	15.17.18.	

5h 14 13. — 18.18. — 20.20.

6h 15 eine dritte Dosis 5 : 30 grm.

A.	B.	C.
14.13.12.14.	17.	19.21.21.20.

6h 25′. — 13.14.13. — 17. — 18.19.21.

Die Herzthätigkeit ist während der ganzen Versuchszeit die nämliche geblieben resp. der Puls wurde nicht schwächer, sondern fast etwas stärker.

XIII. Versuch.

Das Versuchsthier (Hund) wurde 4 Stunden vor dem Versuch zum letztenmal gefüttert; kurz vor dem Versuche entleerte der Hund eine ziemliche Menge Koth; das Gewicht des Hundes betrug 4570 grm.

3h 20′ Normale Temperatur: 39,0.

3h 45' Normaler Herzschlag: 28.29.
4h 10' bekam der Hund 60 grm. unvermischten Essig mittels der Magensonde.
4h 25' Herzschlag: 32 (Aufregung).
4h 35' „ 28.
4h 40' Temperatur: 39,1.
4h 50' Herzschlag: 28.
5h 5' „ 26.
5h 15' Temqeratur: 39,1.
5h 25' Herzschlag: 24. (NB. Der Hund lag die ganze Zeit in der tief-
5h 45' „ 28. sten Ruhe da.)
6h 5' Temperatur 39,4.
6h 15' Herzschlag: 28.
6h 25' Herzschlag: 28.
6h 30' Temperatur: 39,2.

XIV. Versuch.

Diesmal bekam der Hund eine Mischung von 5 grm. Salzsäure auf 200 grm. destill. Wasser.

Gefüttert wurde das Thier zum letztenmal 3 Stunden vor dem Versuch.

3h 50' Norm. Herzschlag: 23.
3h 55' Norm. Temperatur: 39,2.
4h 35' bekam der Hund die ganze obige Mischung auf einmal mittels der Magensonde.
4h 40' Herzschlag: 25.26.
4h 45' „ 23.
4h 55' Temperatur: 38,9.
5h — Herzschlag: 23.
5h 15' Temperatur: 38,9.
5h 20' Herzschlag: 23.
5h 30' Temperatur: 38,9.
5h 35' Herzschlag: 23.
5h 45' bekam der Hund abermals eine Dosis Salzsäure 5 grm. auf 200 grm. Aq. dest., was vorher auf etwa 20° C erwärmt worden war.
6h — Herzschlag: 23.
6h 10' Temperatur: 38,9.
6h 15' Herzschlag: 23.
6h 25' bekam der Hund eine dritte Dosis ebenfalls erwärmt.
6h 40' Herzschlag: 23.
6h 45' Temperatur: 38,9.

Ueber die physiol. Wirkung und therap. Verwerthung der Sclerotinsäure, des sclerotinsauren Natriums und des Mutterkorns.

Von

Dr. WOLDEMAR NIKITIN
aus St. Petersburg.

Die häufige therapeutische Anwendung des Mutterkorns gab zu zahlreichen Untersuchungen über seine physiologischen Wirkungen und wirksamen Bestandtheile Veranlassung.

Die früher gebräuchlichen Mutterkornpräparate waren ausser der Mutterdrogue selbst zum Theil wässrige Auszüge. (Extract. secalis cornuti aquosum, d. i. Ergotin von Bonjean) zum Theil alkoholische Auszüge. (Extractum secalis cornuti spirituosum d. i. Ergotin von Wiggers). Den grössten Theil der wirksamen Substanzen fand Haudelin [1]) in den wässrigen Auszügen.

Kürzlich haben Dragendorff und Podwisotzky [2]) als bis dahin unbekannte reine Bestandtheile des Mutterkorns: Sclerotinsäure und Scleromucin, dargestellt, und als die hauptwirksamen erklärt. Die Isolirung der Sclerotinsäure gelang nach einer an Wernich's [3]) anknüpfenden Methode durch Diffusion des wässigen Extracts zuvor mit Aether und Alkohol erschöpften Mutterkornpulvers und Ausfällen des im Vacuum eingeengten Diffusats erst mit 44—45% und. später mit 75—80% Alkohol. Bei ersterer Concentration wird das in absolutem Alkohol und Aether unlösliche, amorphe Scleromucin, eine schleimartige colloide Substanz, bei letzterer (75—80%) die Sclerotinsäure, eine sich als Krystalloid verhaltende, nur in verdünntem Alkohol und

[1]) Haudelin. Ein Beitrag zur Kenntniss des Mutterkorns. Inaug.-Dissert. Dorpat 1871.

[2]) Dragendorff und Podwisotzky. Ueber die wirksamen und einige andere Bestandtheile des Mutterkorns. Archiv für experim. Pathologie und Pharmakologie. Bd. 6, p. 153.

[3]) Wernich. Einige Versuchsreihen über das Mutterkorn. Berlin 1874.

Wasser lösliche, in absolutem Alkohol dagegen und in Aether ebenfalls unlösliche und amorphe Substanz erhalten. Vff. stellten beide Präparate in Form von Lamellen dar; die Sclerotinsäure ist von gelbbrauner, das Scleromucin von dunklerer Farbe. Beide Körper sind qualitativ und wahrscheinlich quantitativ gleichwirkend. Für die therapeutische Anwendung taugt das Scleromucin weniger, als die Sclerotinsäure, weil dasselbe eine schleimige Materie ist, welche, einmal getrocknet, sich in Wasser schwer löst, während die Sclerotinsäure leicht löslich ist.

In einem guten Mutterkorn dürfen mindestens 4—4,5% Sclerotinsäure und 2—3% Scleromucin angenommen werden.

In den käuflichen Mutterkornextracten fanden die Vff. die Menge der Sclerotinsäure verschieden. In den Präparaten von Bonjean und Wernich kommt sie ziemlich reichlich vor, während denselben, ebenso wie den Mutterkornextracten, welche mit Weingeist gereinigt wurden, das Scleromucin fast vollständig fehlt. Ziemlich rein kommt sie ferner vor in dem Präparate von Zweifel [1]), im Ergotin von Wiggers jedoch ist sie nur sparsam, oder gar nicht vertreten.

Ergotin, Ergotinin und Ecbolin scheinen den Vff. Gemenge zu sein, welche insgesammt ein und dasselbe, auf Frösche wenig oder gar nicht toxisch wirkende Alkaloid enthalten.

Die beiden Körper; Sclerotinsäure und Scleromucin bewirken nach Dragendorff und Podwisotzky in Gaben von 0,03 grm. und höher bei Fröschen nach subcutaner Anwendung innerhalb einiger Stunden eine von eigenthümlicher Anschwellung der Haut begleitete fast vollständige Lähmung, welche in den hinteren Extremitäten beginnt und allmählig den ganzen Körper ergreift. Das Versuchsthier reagirt während dieser Zeit selbst auf Reizung der Cornea nicht mehr und könnte überhaupt für todt gehalten werden, wenn man nicht hie und da eine schwache Contraction des Herzens constatiren könnte. Dieser Zustand dauert mehrere, meistens 5—7 Tage; es folgt dann eine sehr langsam eintretende Besserung, der aber häufig nach einigen Tagen ein zweiter, mit dem Tode endender Zustand der Lähmung folgt.“ Diese Erscheinungen hält Dragendorff für die wichtigsten. Einen solchen Einfluss des Mutterkornpräparates

1) Zweifel. Ueber das Secale cornutum. Archiv für exper. Pathologie und Pharmakologie. Bd. 4, 1875.

auf das Nervensystem hatten schon Haudelin [1]) und Zweifel [2]) beobachtet. Haudelin hat seine Versuche mit selbstgefertigten Extracten des Mutterkorns an Hunden, Katzen und Fröschen angestellt und am constantesten die Wirkungen auf das Nervensystem beobachtet. Schon verhältnissmässig kleine Dosen rufen Anästesie und Störung der coordinirten Bewegungen hervor; grössere einen Zustand der Paralyse.

Zweifel beobachtete nach der Einspritzung von wässrigen Aufgüssen des Mutterkorns bei Fröschen „eine Lähmung, die an den hinteren Extremitäten begann und allmählig auf die Vorderbeine überging; bei mittleren Gaben Herz- und Respirationsbewegung intact liess und mit voller Wiedergenesung endete. An Katzen sah Zweifel, bei direct in die Blutbahn gemachter Einspritzung, eine vollständige Lähmung eintreten, welche bald mit dem Tode endete. Auf diese Erscheinung legen Beide für die Einwirkung von Secalepräparaten das Hauptgewicht.

Die anderen Untersucher (Brisemann, Holmes, Potel, Köhler, Eberty, Rossbach, Wernich, Boreischa) [3]) beobachteten hauptsächlich den Einfluss der älteren unreinen Mutterkornpräparate auf die Gefässe, den Blutdruck und die Herzthätigkeit.

Was die Einwirkung des Mutterkorns auf den Uterus anlangt, so haben in dieser Beziehung früher Dietz und später Wernich und Boreischa Versuche gemacht.

Die Dragendorff'sche Sclerotinsäure selbst hat bis jetzt noch keine eingehende pharmakologische Bearbeitung erfahren, obschon sie schon vor mehreren Jahren dargestellt und in den Handel gebracht wurde; deshalb habe ich, nach dem Vorschlage des Herrn Professor Rossbach in dessen pharmakologischem Institute eine Reihe von Versuchen unternommen, um diese Lücke auszufüllen.

Bevor ich nun zur Mittheilung meiner Untersuchungen übergehe, fühle ich mich verpflichtet, Herrn Prof. Rossbach für die mir gewordene Unterstützung öffentlich meinen innigsten Dank auszusprechen.

---

1) Inaug.-Dissert. Dorpat 1871.

2) l. c. p. 396.

3) Die ausführliche Literatur werde ich am Anfang jeder Abtheilung bringen.

I.

Die von uns angewendete, aus der Fabrik Witte in Rostock bezogene Sclerotinsäure, ist ein völlig geschmackloses, zimmetfarbiges, hygroskopisches, aber nicht zerfliessliches Pulver, welches in wässriger Lösung schwach sauer reagirt, einen Bratengeruch hat und in Wasser leicht löslich ist. Auf Calciumcarbonat wirkt sie nur träge und beim Erwärmen mit demselben wird eine sehr schwache Kohlensäureentwicklung bemerkbar. Die Phosphormolybdänsäure liefert einen dunkelgrünen, Tannin einen röthlichen Niederschlag.

Das Auftreten der Sclerotinsäure in dem Harn der Warmblüter kann man schon 2 Stunden nach der Einspritzung unter die Haut nachweisen, allein 40—48 Stunden nach der Einspritzung sind schon keine Spuren der Sclerotinsäure mehr vorhanden.

Sclerotinsäure und sclerotinsaures Natrium. Oertliche Wirkung derselben. Verschieden starke Wirkung beider Präparate.

Ich habe mir selbst eine schwache Lösung (0,03 : 1,0) dieser Säure unter die Haut des Armes eingespritzt und hierauf ziemlich scharfe beissende Schmerzen und ein Gefühl der Wärme im ganzen Arme empfunden, während sich an der Stelle, wo die Einspritzung gemacht wnrde, eine Anschwellung und ein blasser Fleck mit rother Einfassung bildete. Der anfängliche beissende Schmerz verschwand nach 10 — 15 Minuten; statt dessen fühlte ich noch nach mehreren Stunden eiuen eigenthümlichen dumpfen Schmerz, welcher nicht bloss bei der Berühruug des Arms, sondern bei jeder Bewegung desselben sich fühlbar machte. 24 Stunden später wurde die örtliche Anschwellung, sowie der dumpfe Schmerz immer schwächer und nach 36 Stunden hatte ich kein unangenehmes Gefühl mehr.

Ausser der Sclerotinsäure, die ich wegen ihrer kurzen Haltbarkeit immer erst kurz vor dem Beginn der Versuche in Wasser löste, wurde von mir auch sclerotinsaures Natrium in seiner Wirkung auf Thiere geprüft. Ich stellte letzteres auf folgende Weise dar. Für die Frösche nahm ich 0,12 grm Sclerotinsäure auf 2,0 grm destillirtes Wasser und fügte so viel von einer gesättigten Lösung kohlensauren Natriums hinzu, als nöthig war, die Reaction der Lösung neutral zu machen. 2,0 grm einer

solchen Lösung genügen, um die Reaction nicht nur neutral, sondern sogar ein wenig alkalisch zu machen. Durch diesen kleinen Ueberschuss von Alkali wollte ich die örtlich reizende Wirkung der Säure um so sicherer beseitigen. Für Kaninchen und Katzen nahm ich 0,5 grm Sclerotinsäure auf 6,0 grm destillirtes Wasser, und fügte 3,0 grm gesättigter Lösung des kohlensauren Natriums hinzu. Die Menge des angewendeten sclerotinsauren Natriums berechnete ich nach dem Gewichtsververhältniss der Sclerotinsäure selbst, weil ich die Menge des zugefügten Natriums nicht genau bestimmte.

Nach Einspritzung einer schwachen Lösung des sclerotinsauren Natriums (0,01 : 0,1) unter die Haut, die ich mir selbst gemacht habe, traten fast dieselben Erscheinungen auf, wie ich sie für die Sclerotinsäure geschildert habe; nur dauerte der anfängliche starke beissende Schmerz kürzere Zeit, als nach der Einspritzung von Sclerotinsäure, nämlich nur 5—8 Minuten fort.

Bei allen Versuchen wandte ich dieselbe Concentration der Lösung an. Für die Frösche auf jede Lösung 0,03 grm Sclerotinsäure, 1,0 grm Wasser; für die Warmblüter auf jede Lösung 0,5 grm Sclerotinsäure, 6,0 grm Wasser. Dies that ich, weil ich bemerkt hatte, dass concentrirte Lösungen schwerer und langsamer resorbirt werden, als verdünnte, und desshalb scheinbar langsamer wirken, als schwächere und sehr verdünnte Lösungen. So zum Beispiel trat bei der Einspritzung einer concentrirten Sclerotinsäurelösung von dem Verhältniss 0,09 Sclerotinsäure auf 1,0 grm Wasser, die vollständige Lähmung bei den Fröschen erst nach 5 — 6 Stunden ein, während, wenn die Concentration schwächer war (0,09 : 3,0) die vollständigo Lähmung schon nach 1—2 Stunden erfolgte.

Die Sclerotinsäure und das sclerotinsaure Natrium rufen in Gaben von 0,5 grm und höher bei den Warmblütern, in Gaben von 0,03 grm und höher bei den Kaltblütern mit grösster Gewissheit Lähmung hervor. Der Eintritt der Wirkung wird bedingt durch die Grösse der Gaben. Je grösser die Gabe ist, (dieselbe Concentration vorausgesetzt) desto schneller tritt die Lähmung ein.

Die tödtlichen Gaben für dieFrösche sind 0,12 grm. Bei Gaben von 0,09—0,10 grm sterben dieselben auch, aber zwischen dem Stadium der Lähmung und dem schliesslichen Tode, tritt zuweilen ein kurz andauerndes Zwischenstadium der Erholung ein, was

bei Gaben von 0,12 grm. nie beobachtet wird. Dasselbe Stadium der Erholung kommt auch bei Kaninchen vor, nach einer Gabe von 0,5 grm. Eine Gabe von 0,8 grm ist für die genannten Thiere unbedingt tödtlich. Für kleine Katzen liegt die tödtliche Gabe schon bei 0,3 grm, und es sind demnach die Fleischfresser wahrscheinlich empfindlicher gegen diese Substanz, wie die Pflanzenfresser.

Was das Verhältniss der physiologischen Wirkung der Sclerotinsäure zu der des sclerotinsauren Natriums anlangt, so ist die allgemeine Wirkung beider Präparate an Kaltblütern einander vollkommen gleich; jedoch sind an Warmblütern die Wirkungen des sclerotinsauren Natriums schwächer d. h. man muss bei der Mischung mit kohlensaurem Natrium eine grössere Gabe Sclerotinsäure anwenden, um im Thierkörper denselben Erfolg zu erzielen. Z. B. während die unter die Haut gespritzte Gabe von 0,5 grm Sclerotinsäure ein kleines Kaninchen, eine kleine Katze tödtete, erzeugte bei den gleichen Thieren dieselbe Gabe Sclerotinsäure mit kohlensaurem Natrium gemischt, nach ein bis zwei Tagen nur eine leichte Unpässlichkeit; die Thiere sahen während dieser Tage kränklich aus, und frassen ihr Futter nicht; aber dieser Zustand endete in allen solchen Versuchen (4) mit vollständiger Erholung, so dass die tödtlichen Gaben der mit Natrium gemischten Sclerotinsäure für die kleinen Katzen und Kaninchen erst bei 0,8—1,0 grm liegen.

II.

Die allgemeinen Vergiftungs-Erscheinungen bei Kalt- und Warmblütern.

Die Beobachtungen des allgemeinen Zustandes bei Fröschen und Warmblütern, welche von Haudelin, Zweifel, Dragendorff und Podwisotzky nach der subcutanen Einspritzung des wässrigen Mutterkornauszuges und der Sclerotinsäure gemacht worden sind, habe ich schon in der Einleitung erwähnt. Die früheren Forscher wie Salerne, Tessier, Schleger, Dietz, Wright, Parolla, Bonjean, Millet u. s. w. haben mehr die Erscheinungen bei den chronischen Vergiftungen der Warmblüter beobachtet; ich werde deswegen ihre Arbeiten in dem Capitel der chronischen Vergiftung anführen.

A. Von kaltblütigen Thieren wurden Frühlingsfrösche und zwar Rana temporaria und Rana esculenta geprüft, welche sich aber in ihren Reactionen auf die Sclerotinsäure ganz gleich verhielten.

Unmittelbar nach der Einspritzung der Sclerotinsäure (in Gaben zwischen 0,03—1,0 grm), sowie auch der entsprechend grossen Gaben von sclerotinsaurem Natrium, hüpfen die Frösche, sobald sie freigelassen werden, sehr lebhaft hin und her, beruhigen sich dann und bleiben, wenn sie nicht mehr belästigt werden, ruhig sitzen. Werden sie nach 50—60 Minuten irgendwie in ihrer Ruhe gestört, so machen sie zwar immer noch Fluchtversuche, können aber nicht mehr hüpfen und springen, sondern schleppen sich nur noch mühsam dahin. Im weiteren Verlaufe werden die Vorderbeine sichtlich schwächer als die Hinterbeine. Die Thiere liegen auf dem Bauche und können nicht mehr sitzen. Legt man dieselben auf den Rücken, so machen sie zwar noch Versuche, um sich wieder auf den Bauch zu helfen, aber die Bewegungen sind langsam und ungeschickt. Später, je nach der Gabengrösse, 3—6 Stunden nach der Einspritzung, werden die Hinterbeine gelähmt. Wenn man jetzt dem Brett, auf welchem ein solcher Frosch sitzt, eine starke Neigung gibt, so dass das Thier in Gefahr geräth, auf der schiefen Ebene hinabzugleiten, so macht es keine Anstrengung mehr, um das Hinabstürzen zu vermeiden, sondern fällt ganz passiv hinab und hat demnach die Fähigkeit verloren, das Gleichgewicht zu erhalten. Ganz zuletzt schwinden die Reflexbewegungen sowohl gegen Säure, wie auch gegen mechanische Reize z. B. Kneifen. Um diese Zeit liegen daher die Frösche vollkommen regungslos auf dem Bauche mit sehr verlangsamten Athmungs- und Herzbewegungen. Die peripheren motorischen Nerven und ebenso die quergestreiften Muskeln zeigen sich aber noch electrisch erregbar.

Die Thiere bleiben so 3—4 Tage gelähmt liegen, erholen sich aber zuweilen wieder, wenn die Gabe nicht grösser als 0,06 : 2,0 war, und wenn sie vor Vertrocknung ordentlich geschützt sind. Eine Hautanschwellung, wie sie von Dragendorff und Podwisotzky gesehen wurde, konnte ich in keinem meiner (23) Versuche beobachten. Die Erholung tritt nur sehr allmählig ein.

Nach der Einspritzung von 0,09—0,10 grm Sclerotinsäure fand ich nach 3—4 Tagen von 10 Versuchen dreimal eine sehr

langsam auftretende Besserung, auf die aber nach 24—48 Stunden ein zweiter, mit dem Tode endender Zustand der Lähmung folgte. In anderen Fällen starben die Frösche im Lähmungszustande ohne sich zu erholen.

Um mich zu überzeugen, ob eine solche Lähmung nicht etwa von der Säure als solcher herrühre, habe ich einen Controlversuch gemacht, indem ich Essigsäure in Gaben 0,06 : 2,0 einspritzte. Der Frosch wurde 8 Stunden hindurch beobachtet und ich konnte keinen Unterschied in seinem Zustande bemerken. Er war die ganze Zeit hindurch eben so munter und beweglich, als er vor der Einspritzung war. Zum Belege führe ich einige einschlägige Versuche an.

Versuch I. (Rana temporaria).

4h 15min. Unter die Rückenhaut eines kräftigen Frosches (Rana temporaria) wurde eine Lösung von Sclerotinsäure (0,03 : 1,0) gespritzt. Bei der Einspritzung waren keine besonderen Zeichen von Schmerz zu erkennen. Der Frosch hüpft sehr lebhaft hin und her, wenn er freigelassen wird.

4h 45min. Er beginnt etwas träger in seinen Bewegungen zu werden.

5h 25min. Er ist apathisch geworden, sitzt ganz ruhig und hüpft nur, wenn man ihn kneift.

6h —min. Er hüpft auf Reize nicht mehr, sondern kriecht nur mühsam dahin. Die vorderen Extremitäten functioniren weniger als die hinteren.

6h 30min. Er kann nicht mehr aufrecht sitzen, sondern liegt auf dem Bauche.

7h —min. Er liegt ganz regungslos auf dem Bauche und bewegt sich äusserst langsam, wenn man ihn kneift. Beim Anfheben hängen die hinteren Beine ganz passiv und schlotternd herab.

7h 30min. Die Reflexbewegungen sind viel schwächer geworden und erfolgen überhaupt erst nach einer sehr starken Reizung. Willkürliche Bewegungen sind immer noch vorhanden.

8h —min. Der Frosch bleibt immer in derselben Stellung, in die man ihn bringt, selbst wenn dieselbe noch so unbequem ist. Die willkürlichen Bewegungen sind verschwunden. In den Hinterfüssen sind kleine fibrilläre Zuckungen zu bemerken.

8h 35min. Die Reflexbewegungen sind noch vorhanden, aber äusserst schwach.

9h 15min. Die Reflexbewegungen sind jetzt ganz verschwunden, ebenso die Athmungsbewegungen. Das blossgelegte Herz dagegen zeigt 34 Contractionen in 1 Minute. Die Muskeln sind direct und indirect faradisch erregbar.

Versuch II. (Rana temporaria).

1h 21min. Einspritzung von Sclerotinsäure 0,06 : 1,0 unter die Rückenhaut. Nach der Einspritzung hüpft der Frosch sehr lebhaft.

1h 42min. Der Frosch sitzt ganz ruhig. Wenn man ihn an seinen hinteren Extremitäten kneift, so hüpft er nicht so rasch wie früher und die beiden Hinterbeine werden mit ungewöhnlicher Heftigkeit ausgestreckt.

2h 5min. Er hüpft nicht mehr und schleppt sich nur schwer fort.

2h 30min. Wenn man den Frosch auf den Rücken legt, so macht er ungeschickte, langsame Bewegungen, um sich wieder auf den Bauch zu helfen.

3h —min. Bei den Bewegungen ist die linke Pfote immer stärker ausgestreckt, als die rechte.

3h 25min. Der Frosch kann nicht mehr sitzen, sondern liegt auf dem Bauche. Die vordern Extremitäten sind schwächer als die hintern.

4h —min. Nur mit den hintern Füssen können noch willkürliche Bewegungen ausgeführt werden.

4h 30min. Reflexe treten nur noch auf die heftigsten Reize ein.

5h —min. Der Frosch liegt auf dem Bauche, ohne sich zu bewegen. Hie und da kann man schwache Zuckungen an verschiedenen Muskeln des Körpers beobachten.

6h 15min. Die Reflexbewegungen sind in den hinteren Füssen sehr schwach, die willkürlichen Bewegungen sind verschwunden.

Wenn man dem Brett, auf welchem der Frosch sitzt, eine Neigung gibt, so fällt er ganz passiv hinab.

8h —min. Auf Kneifen und Säure-Reizung treten keine Reflexe mehr ein, wohl aber auf Faradisirung der Haut. Der Frosch ist vollständig gelähmt. Athmungsbewegungen noch vorhanden.

Nach zwei Tagen fing der bis dahin gelähmte Frosch wieder an, sich ein wenig zu bewegen. Am dritten Tage war er wieder so gesund und beweglich wie vor dem Versuche.

Versuch III. (Rana esculenta).

9h 30min. Einspritzung von Sclerotinsäure 0,06 : 2,0 unter die Rückenhaut. Nach der Einspritzung hüpfte der Frosch sehr munter und blieb nachher ganz ruhig sitzen.

10h 30min. Die Bewegungen sind schon träger geworden, aber der Frosch hüpft noch, wenn man ihn kneift.

11h 15min. Die Vorderfüsse functioniren weniger als die Hinterfüsse.

11h 45min. Das Thier hüpft nicht mehr, es schleppt sich nur fort. Es kann noch sitzen, liegt aber meistentheils auf dem Bauche.

12h 15min. Wenn man den Frosch auf den Rücken legt, so macht er ungeschickte, langsame Bewegungen, um sich wieder auf den Bauch zu helfen.

12h 50min. Das Thier liegt regungslos auf dem Bauche. Nur mit den Hinterfüssen können noch willkürliche Bewegungen ausgeführt werden.

1h 30min. Die willkürlichen Bewegungen sind verschwunden. Die Reflexe bleiben noch. Hebt man das Brett, auf welchem der Frosch sich befindet, steil empor, so macht er keinerlei Anstrengung, das Hinabstürzen zu vermeiden, sondern fällt ganz passiv hinab.

2h —min. Die Lähmung ist vollkommen. Reflexe werden durch Kneifen und Säure-Reizung nicht mehr hervorgerufen, sondern nur noch durch Faradisirung der Haut.

Versuch IV.

Rana temporaria.

5h —min.	40 Athemzüge in der Minute.
5h 5min.	Einspritzug von Sclerotinsäure 0,09 : 3,0. Während der Einspritzung machte der Frosch sehr starke Befreiungsversuche; sobald er aber freigelassen war, blieb er ganz ruhig sitzen und hüpfte nur, wenn man ihn reizte.
5h 25min.	Die Bewegungen sind träger geworden. Die vorderen Extremitäten functioniren weniger, als die hinteren. 40 Athemzüge.
6h —min.	Der Frosch liegt regungslos auf dem Bauche. Wenn man ihn reizt, so antwortet er auf die Reizung nur mit einer örtlichen Zuckung. 32 Athemzüge.
6h 15min.	Wenn man das Thier auf den Rücken legt, so bleibt es eine Zeit lang so liegen; erst nach einiger Zeit macht es Anstrengungen, um sich wieder auf den Bauch zu helfen, was ihm auch endlich mit vieler Mühe gelingt.
6h 30min.	Die hinteren Extremitäten können keine willkürlichen Bewegungen ausführen. Vom steil erhobenen Brett fällt das Thier passiv hinunter. Die Reflexbewegungen sind sogar bei starkem Kneifen sehr schwach. 24 Athemzüge.
6h 15m.n.	Die Reflexbewegungen sind verschwunden; die Athemzüge sind langsam geworden (10 in 1 Minute). Der Frosch ist vollständig gelähmt.

Nach 3 Tagen fängt der Frosch an, sich allmählig wieder zu bewegen, aber nach 18 Stunden tritt wieder ein Zustand der Lähmung ein, welcher mit dem Tode endet.

B. Von Warmblütern wurden Kaninchen und Katzen geprüft.

Unmittelbar nach der Einspritzung der Sclerotinsäure (in Gaben von 0,3 bis 0,5 für die kleinen Katzen und von 0,5 bis 2,0 für die Kaninchen) sitzen die Kaninchen regungslos da, und machen den Eindruck, wie wenn sie betäubt wären. Die kleinen Katzen sind anfangs sehr unruhig, schreien und geben durch verschiedene Zeichen ihren Schmerz zu erkennen. Sie beruhigen sich aber nachher und bleiben dann stille sitzen. Etwas später reagiren solche Thiere auf Reize aller Art viel träger und weniger energisch, als gesunde und sehen krank aus. Im weiteren Verlaufe werden alle Extremitäten schwächer; die Thiere liegen auf dem Bauche und können nicht mehr sitzen. Bei Katzen kann man bemerken, dass die vorderen Beine schwächer werden, als die hinteren. Die Katzen lassen ihren Kopf immer hängen, mit herausgestreckter Zunge und zeigen vermehrte Speichelsecretion; wenn sie sich bewegen, so zittert der ganze Körper.

Diese Erscheinungen sind bei Kaninchen nicht zu beobachten. Legt man diese Thiere (Kaninchen und Katzen) auf den Rücken oder auf die Seite, so bleiben sie lange in dieser Stellung liegen und drehen sich erst später wieder um. Nach 2—6 Stunden verschwinden die willkürlichen Bewegungen vollständig. Die Reflexbewegungen aber kann man bis zum Tode durch starke Reizungen hervorrufen. Auch kann man durch Einspritzung von 0,002 Strychnin die Reflexthätigkeit wieder steigern, so dass auf leichte Reizung allgemeine Körperbewegungen, dagegen nie tetanische auftreten. Obiger Zustand der Lähmung dauerte längere oder kürzere Zeit (je nach der Gabe) und endete mit dem Tode. Die Athemzüge werden immer langsamer und kurz vor dem vollständigen Erlöschen dyspnoetisch. Die Athemzüge erlöschen früher als die Herzschläge, die aber ebenfalls stark verlangsamt werden. Die Temperatur des Körpers fällt fast gleich nach der Einspritzung der Sclerotinsäure auf 1—3 Grad C. ab, und diese Erniedrigung dauert fortwährend an bis zum Tode des Thieres. Die Pupille verengert sich im Stadium der Lähmung und vor dem Tode. Bei den Kaninchen hatte ich nach der Gabe von 0,5 bis 6,0 ein Stadium der Erholung beobachtet, welchem aber nach 49 Stunden ein zweites, mit dem Tode endendes Stadium der Lähmung folgte. Um die allgemeinen Erscheinungen zu beobachten, machte ich 6 Versuche, 3 mit Kaninchen und 3 mit Katzen. Die allgemeinen Erscheinungen waren in allen Fällen fast identisch, mit Ausnahme der oben erwähnten kleinen Unterschiede, so dass die Anführung eines Versuchsbeispieles genügen wird. Die Obduction wurde 2 mal unmittelbar, und 4 mal einige Stunden nach dem Tode gemacht mit folgenden Ergebnissen: Hirn und Rückenmark wässrig blutleer. Das Herz klein und in den Ventrikeln blutleer, die Vorhöfe ziemlich gefüllt. Das Blut hat eine dunkle Farbe und ist dünnflüssig. Die Lungen sehr blutreich und am Rande emphysematös. Die Därme, namentlich die Dünndarmschleimhaut sehr blutreich. Harn- und Gallenblase stark gefüllt.

Kleine Katze, 610 grm schwer*)

1. Tag. 4h 5 min. R 36; P 120; T 39,8. Pupille 0,05 m Durchmesser.
4h 15 min. Einspritzung von Sclerotinsäure 0,5 : 6,0 Wasser unter die Bauch- und Rückenhaut. Bei der Einpritzung und einige Zeit

1) R bedeutet Respiration, P Puls, T Temperatur.

nachher war die Katze sehr unruhig und gab ihren Schmerz durch verschiedene Zeichen zu erkennen.

4h 35min. R 38; P 130; T. 38,9; Pupille 0,08. Erbrechen. Darauf wird die Katze viel ruhiger. Sie bleibt still sitzen und sieht krank aus. Der Kopf hängt herunter, die Zunge ist herausgestreckt, auch läuft viel Speichel aus dem Munde.

5h 15min. R 24; P 148; T 38,5; Pupille 0,05. Die Katze liegt regungslos auf dem Bauch. Die Augen sind halb geschlossen. Wenn sie sich bewegt so zittert ihr ganzer Körper.

5h 30min. R 24; P 120; T 37,2; Pupille 0,05. Die Vorderfüsse sind beständig untergeschlagen und viel schwächer, als die Hinterfüsse. Auf Reize aller Art reagirt sie viel träger und weniger energisch, als im gesunden Zustande.

6h R 24; P 120; T 36; Pupille 0,03. Das Thier ist ganz gelähmt Man kann es in verschiedene Stellungen bringen, ohne dass es Widerstand leistet. Die willkürlichen Bewegungen sind also verschwunden. Die Cornea reagirt auf Reizung (namentlich auf die Berührung) sehr schwach. Die Speichelabsonderung ist immer noch sehr stark. Der Speichel ist schleimig und ein wenig bluthaltig.

6h 30min R 16; P 104; T 36; Pup. 0,03. Die Augen sind geschlossen. Die Katze liegt ganz regungslos auf der Seite. Die Herztöne sind dumpf und schwach geworden.

7h R 16; P 100; T 36; Pupille 0,03. Auf Reize aller Art reagirt das Thier sehr schwach.

Dieser Zustand der Lähmung dauerte noch bis zum folgenden Morgen.

2. Tag. 9h Morgens. Die Herztöne sind nicht hörbar. In 5—8 Minuten kann man einen krampfhaften Athemzug bemerken.

9h 30min. Die Athemzüge kommen noch seltener vor, während 10—15 Minuten 1 Mal.

9h 50min. Die Katze stirbt.

10h Sectionsergebniss: Bei dem Oeffnen der Brusthöhle contrahirten sich die Vorhöfe des Herzens noch 1/2 Stunde lang, allerdings sehr schwach und langsam, worauf dann die Herzschläge erlöschen. Hirn und Rückenmark wässrig blutleer. Das Herz blutleer und klein, wie zusammengepresst. Das Blut hat eine dunkle Farbe und ist dünnflüssig. Die Lungen hyperämisch und an den Rändern emphysematös. Die Därme wässrig blutreich. Die Schleimhaut des ganz leeren Magens ist blass und faltenreich. Die Harnblase ist stark gefüllt. Der Urin hat schwach-saure Reaction und ist ohne Eiweiss.

III.

Verhalten der einzelnen Organe und Functionen.

Gehirn.

Die Wirkungen der Sclerotinsäure sind, wie sich aus der Beschreibung der allgemeinen Erscheinungen ergibt, besonders auf das Nervensystem gerichtet. Wir sehen bei Kaltblütern allmählig eintretende Lähmung der Nervencentren, welche aber nicht regelmässig von oben nach unten, sondern in unregelmässiger Reihenfolge der einzelnen Theile eintritt.

Die Lähmung befällt zuerst das Kleinhirn (es schwindet die Fähigkeit zum Sprung), geht sodann auf die Medulla oblongata (die Bewahrung der gewöhnlichen Stellung ist nicht mehr möglich), darauf auf die Vierhügel (die Erhaltung des Gleichgewichts ist verloren), später erst auf das Grosshirn (Verlust der willkürlichen Bewegungen) und endlich auf das Rückenmark über (Aufhören der Reflexthätigkeit)[1].

Die Lähmung tritt um so schneller ein, je grösser die eingespritzte Dosis der Sclerotinsäure ist. Auch bei Warmblütern sind die Wirkungen der Sclerotinsäure besonders auf das Nervensystem gerichtet. Die Lähmung der Nervencentren ist die Haupterscheinung und tritt wie bei den Fröschen allmählig ein. Die sehr deutliche Verlangsamung der Athemzüge und das Verschwinden derselben, während die Herzschläge noch bemerkbar sind, zeigt, dass die Sclerotinsäure zu den Athmungsgiften gezählt werden muss.

Die von mir erlangten Ergebnisse stimmen mit denen Zweifel's, Dragendorff's und Podwisotzky's ganz überein, mit Ausnahme, dass genannte Autoren die Lähmung von den Hinterfüssen ausgehen sehen, während bei meinen Versuchsthieren die Lähmung an den Vorderfüssen begann.

---

[1]) Goltz, Beiträge zur Lehre von den Functionen der Nervencentren des Frosches. Berlin 1869.

Das Rückenmark.

Wirkung der Sclerotinsäure auf die Reflexerregbarkeit.

1. An Kaltblütern.

Genauere Untersuchungen über die Reflexerregbarkeit der mit secale cornutum vergifteten Frösche hat man bis jetzt noch nicht angestellt.

Von früheren Forschern hatten Haudelin[1]) und Zweifel[2]) eine Verminderung und selbst die Vernichtung der Reflexerregbarkeit nach der Ergotin-Einspritzung beobachtet, ohne jedoch die Sache genauer verfolgt zu haben. Dieselbe Wirkung der Sclerotinsäure hat auch Dragendorff[3]) gesehen.

Dass die Sclerotinsäure bei den Fröschen die Reflexthätigkeit in Gaben von 0,03 bis 0,09 vermindert, und bei grösseren Gaben ganz vernichtet, kann man schon aus unserer Beschreibung der allgemeinen Wirkungen ersehen. Ebenso, dass die Reflexe erst erlöschen, wenn bereits alle Gehirnfunctionen gelähmt sind. Meine eingehenden Versuche über das Verhalten der Reflexthätigkeit gegenüber Säure- und electrischer Reizung, theile ich in Folgendem mit:

Die Sclerotinsäure hebt in Gaben von 0,03 bis 0,09 bei den Fröschen die Säurereflexe allmählig auf und zwar um so schneller, je grösser die eingespritzte Gabe war. Die Reflexbewegungen werden immer träger und langsamer, und die Zeit, während welcher die Pfoten in Berührung mit der Säurelösung bleiben können, wird immer länger. Sehr bald ruft lange Reizung eine Hebung nur in den Pfoten, also in den Theilen hervor, die unmittelbar gereizt sind; später zeigen die Pfoten nur kleine Zuckungen und geringe Hebungen. Endlich ruft selbst langes Reizen gar keine Bewegung mehr hervor. Bei Rana esculenta wird nach Sclerotinsäurevergiftung die Reflexthätigkeit auf electrische Reize vermindert, aber nicht vollständig vernichtet. Anfangs sind die Reflexe in dem gereizten Fusse sehr stark und verbreiten sich

---

1) Ein Beitrag zur Kenntniss des Mutterkorns. Inaug.-Diss. Dorpat 1871.

2) Ueber das secale cornutum. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. Bd. IV. p. 395.

3) Dragendorff und Podwisotzky, über die wirksamen und einige andere Bestandtheile des Mutterkorns. (Ebendaselbst Bd. VI. p. 178.)

sogar auf den andern Fuss und auf den ganzen Körper; allein einige Zeit nach der Einspritzung werden die Reflexe stetig schwächer, obschon der Rollenabstand kleiner und deshalb die Kraft des Stromes stärker ist. Im späteren Verlaufe sind dieselben nur in dem gereizten Fusse zu beobachten. Ein solcher Zustand der Reflexerregung dauert bis zum Tode des Thieres.

Bei Rana temporaria wirkt jedoch die Sclerotinsäure auf die Reflexthätigkeit bei electrischen Hautreizen vernichtend. Ausserdem hatte ich die Reflexerregbarkeit der Nervenstämme selbst zum electrischen Strome bei den mit Sclerotinsäure vergifteten Fröschen geprüft und auch die Herabsetzung der Reflexerregbarkeit beobachtet. Diese Herabsetzung trat aber nur allmählig ein, so dass sie deutlich nur 2—3 Stunden nach der Einspritzung ausgedrückt war.

1) Reflexe auf Säurereizung der sensiblen Hautnervenendigungen.

Zu den Reflexversuchen werden Frühlingsfrösche benutzt. Um die störenden willkürlichen Bewegungen der Thiere fern zu halten, wurden die Hemisphären durch das Schädeldach hindurch mit einem scharfen spitzen Messer durchtrennt und zwar in einer die beiden hinteren Augenwinkel verbindenden Linie (Goltz). Darauf liess ich die so präparirten Thiere während 1 Stunde ruhig hängen, um sie von dem gewaltsamen Eingriffe sich erholen zu lassen. Als Zeitmass diente mir ein Metronom, welches 100 Schläge in der Minute machte. Als Reizmittel wurde die Schwefelsäure in einer Verdünnung von 1 : 750 angewendet. Bei den Experimenten wurden die Frösche mittelst eines Fadens, welcher vom Rücken ausgehend, die Vorderfüsse umfasste, aufgehängt, und zunächst bis zum Sprunggelenk in destillirtes Wasser getaucht. Nur mit solchen Thieren, bei welchen in 60 Secunden keine Reflexbewegung eintrat, wurde weiter experimentirt. Sodann wurden die Thiere in Pausen von 10 Minuten mit oben genannter Säuremischung in Berührung gebracht; da, wo bei einer mehrmaligen Probe die Reflexthätigkeit annähernd constant blieb, wurde zum Experiment übergegangen. Bei dem Eintauchen in die Säure wurde möglichst darauf geachtet, dass die Extremitäten ruhig und ohne zu flottiren, in derselben hingen. Als massgebend wurde die Bewegung betrachtet, bei welcher der eingetauchte Schenkel über das Niveau der Flüssigkeit gehoben wurde, da kleinere Zuckungen keine hinreichend sichere und constante Anhaltspunkte bieten. Nach einer jeden Probe wurden die Pfoten des Thieres sorgfältig mit destillirtem Wasser von der anhaftenden Säure abgespült. Die Sclerotinsäure wurde unter die Bauchhaut eingespritzt. 15 Minuten nach der Einspritzung wurde die erste Reizung vorgenommen und dann in Zwischenpausen von 10 Minuten wiederholt.

Versuch I.

Zwei Frösche (rana temporaria) wurden nach oben erwähnter Methode vorbereitet, und nach einer Stunde anfangs mit destillirtem Wasser geprüft. In 60 Secunden trat keine Zuckung ein. Dann wurden die Frösche mehrmals in Pausen von 10 Minuten, mit verdünnter Schwefelsäure geprüft. Sie zeigten folgende Reactionen.

Zeit.	Zeit nach den Schlägen des Metronoms.	Frosch A.	Frosch B.	Zeit nach den Schlägen des Metronoms.
2h 15min.	9	Der Frosch macht starke Wischbewegungen mit beiden Füssen	Beide Füsse werden stark in die Höhe gehoben. (Keine Wischbewegung).	5
2 „ 25	10	Ebenso.	Ebenso.	7
2 „ 35	7	—	—	9
2 „ 45	9	—	—	8

Da somit die Frösche zum Versuche geeignet sind, so wird die Sclerotinsäure unter die Bauchhaut eingespritzt.

3h —min.		Einspritzung von Sclerotinsäure 0,03 : 1,0.	Einspritzung von Sclerotinsäure 0,06 : 2,0.	—
3 „ 15	12	Beide Füsse werden stark in die Höhe gehoben.	Beide Füsse werden stark in die Höhe gehoben	5
3 „ 25	6	Ebenso.	Beide Füsse werden nicht auf einmal, sondern allmählig in die Höhe gehoben.	9
3 „ 35	7	—	—	19
4 „ 15	12	Schwache Zuckung nur im linken Fuss.	Schwache Zuckung in den Pfoten, ohne dass dieselben aus dem Wasser gehoben werden.	54
4 „ 25	14	Ebenso.	Während 200 Schläge des Metronoms tritt keine Reflexbewegung ein.	—
4 „ 35	18	—	—	—
4 „ 45	26	Beide Füsse werden sehr schwach in die Höhe gehoben.	—	—
4 „ 55	38	Ebenso.	—	—
5 „ 5	52	—	—	—
5 „ 15	60	—	—	—
5 „ 25	96	—	—	—
5 „ 35	—	Während 200 Schläge des Metronoms tritt keine Reflexbewegung mehr ein.	—	—

Versuch II.

Rana temporaria.

Zeit.	Zeit nach den Schlägen des Metronoms.	Frosch C.	Frosch D.	Zeit nach den Schlägen des Metronoms.
10h 20min.	12	Beide Füsse werden stark in die Höhe gehoben.	Beide Füsse werden stark in die Höhe gehoben.	13
10 „ 30 „	8	Ebenso.	Ebenso.	9
10 „ 40 „	8	—	—	9
10 „ 50 „	17	—	—	12
11 „	—	Einspritzung von Sclerotinsäure 0,09 : 3,0 unter die Bauchhaut.	Ohne Einspritzung.	—
11 „ 15 „	15	Beide Füsse werden stark in die Höhe gehoben.	Starke Wischbewegungen mit beiden Füssen	18
11 „ 25 „	30	Ebenso.	Ebenso.	30
11 „ 35 „	30	Beide Füsse werden sehr schwach in die Höhe gehoben.	—	38
11 „ 45 „	34	Der Frosch hebt seine Pfoten und lässt sie gleich wieder sinken.	—	52
11 „ 55 „	32	Der Frosch kann seine Pfoten nicht aus dem Wasser herausziehen. Er macht zwar Versuche, aber erfolglos.	—	39
12 „ 5 „	29	Ebenso	—	49
12 „ 15 „	28	Sehr schwache, erfolglose Anstrengungen, die Pfoten zu heben.	—	68
12 „ 25 „	39	Ebenso.	—	64
12 „ 35 „	39	Sehr schwache Zuckung in dem rechten Fusse, ohne denselben heben zu können.	—	60
12 „ 45 „	—	Während 200 Schläge des Metronoms tritt keine Zuckung mehr ein.	Der Frosch macht die Bewegungen mit den Füssen ebenso schnell und stark wie vor dem Versuche.	48

Versuch III.

Rana esculenta.

Zeit.	Zeit nach den Schlägen des Metronoms.	Frosch E.	Frosch F.	Zeit nach den Schlägen des Metronoms.
3h 20min.	10	Beide Füsse werden stark in die Höhe gehoben.	Starke Wischbewegungen mit beiden Füssen	20
3 „ 30 „	6	Ebenso.	Ebenso.	29
3 „ 40 „	6	—	—	30
3 „ 50 „	7	—	—	32
4 „	—	Einspritzung von Sclerotinsäure 0,09 : 3,0 unter die Bauchhaut.	Einspritzung von Sclerotinsäure 0,06 : 2,0 unter die Bauchhaut.	—
4 „ 15 „	10	Beide Pfoten werden sehr schwach in die Höhe gehoben.	Beide Füsse werden ziemlich stark in die Höhe gehoben	50
4 „ 25 „	50	Schwache Zuckung in den Pfoten, ohne sie aus dem Wasser zu heben	Ebenso.	56
4 „ 35 „	—	Während 200 Schläge des Metronoms tritt keine Reflexbewegung mehr ein.	Der rechte, und nachher der linke Fuss werden sehr schwach und langsam in die Höhe gezogen.	65
4 „ 45 „	—	—	Schwache Zuckung nur in dem rechten Fuss, ohne denselben aus dem Wasser zu heben.	92
4 „ 55 „	—	—	Ebenso.	120
5 „ 5 „	—	—	Während 200 Schläge des Metronoms tritt keine Reflexbewegung ein.	

2. Reflex auf faradische Hautreize.

An Frühlingsfröschen, die wie in der vorigen Versuchsreihe decapitirt waren, wurde eine der hinteren Extremitäten durch feine, um die ganze Haut geschlungene Drähte mit der secundären Rolle des Du Bois-Reymond'schen Schlittens (1 Grove'sches Element) verbunden. Die Untersuchung und Prüfung des Rollenabstandes, bei welchem von der electrisch gereizten Fusshaut die minimalsten Reflexe ausgelöst wurden, geschah von 10 zu 10 Minuten.

Versuch I.

Ein präparirter Frosch (rana esculenta) wurde zuerst auf seine normale Reflexerregbarkeit durch den electrischen Strom, in Pausen von 10 Minuten, an seiner Fusshaut geprüft; da, wo bei einer mehrmaligen Probe die Reflexthätigkeit annähernd constant blieb, wurde unter die Bauchhaut die Sclerotinsäure eingespritzt. 10 Minuten nach der Einspritzung wurde die erste Probe vorgenommen und dann in Zwischenräumen von 10 Minuten wiederholt.

Zeit		Rollenabstand.
11 h 50min.	Die Reflexbewegung erfolgte bei:	16,5 Ctm
12 „ — „	„ „ „ „	15,5 „
12 „ 10 „	„ „ „ „	14,6 „
12 „ 20 „	„ „ „ „	13,5 „
12 „ 25 „	Einspritzung von Sclerotinsäure 0,06 : 2,0 unter die Bauchhaut.	
12 „ 35 „	Die Reflexbewegung erfolgte bei:	11,5 Ctm.
12 „ 45 „	„ „ „ „	12,5 „
12 „ 55 „	„ „ „ „	11 „
1 „ 5 „	„ „ „ „	10 „
1 „ 45 „	„ „ „ „	10 „
2 „ 30 „	„ „ „ „	10 „
2 „ 45 „	„ „ „ „	8 „
3 „ — „	„ „ „ „	7 „
3 „ 15 „	„ „ „ „	8 „
3 „ 45 „	„ „ „ „	8 „
4 „ 45 „	„ „ „ „	7 „
5 „ — „	„ „ „ „	7 „
5 „ 40 „	„ „ „ „	7 „
6 „ 20 „	„ „ „ „	6 „
7 „ — „	„ „ „ „	6 „
7 „ 35 „	„ „ „ „	5 „

Am nächsten Morgen war der Frosch todt.

Versuch II.

Rana esculenta. Grosser, kräftiger Frosch.

Zeit		Rollenabstand.
11 h 45min.	Die Reflexbewegung erfolgte bei:	12 Ctm
11 „ 55 „	„ „ „ „	12 „
12 „ 5 „	„ „ „ „	11 „
12 „ 15 „	„ „ „ „	12 „
12 „ 25 „	Einspritzung von Sclerotinsäure 0,09 : 3,0 unter die Bauchhaut	
12 „ 35 „	Die Reflexbewegung erfolgte bei:	12 Ctm.
12 „ 45 „	„ „ „ „	12 „
12 „ 55 „	„ „ „ „	12 „
1 „ 5 „	„ „ „ „	12 „
1 „ 35 „	„ „ „ „	11 „
2 „ 5 „	„ „ „ „	10 „
2 „ 35 „	„ „ „ „	10 „

Zeit		Rollenabstand.
3h 5min.	Die Reflexbewegung erfolgte bei:	10 Ctm
3 „ 35 „	„ „ „ „	10 „
4 „ 5 „	„ „ „ „	10 „
4 „ 35 „	„ „ „ „	10 „
5 „ 35 „	„ „ „ „	10 „
6 „ 35 „	„ „ „ „	9 „
7 „ 25 „	„ „ „ „	9 „

Am nächsten Morgen konnte ich noch bei 7 Ctm Rollenabstand eine ziemlich starke Reflexbewegung hervorrufen.

Versuch III.

Rana temporaria.

Die Präparation des Frosches ist dieselbe.

Zeit		Rollenabstand.
10 h —min.	Die Reflexbewegung erfolgte bei:	14,5 Ctm
10 „ 10 „	„ „ „ „	13,5 „
10 „ 20 „	„ „ „ „	13,5 „
10 „ 30 „	„ „ „ „	14 „
10 „ 40 „	„ „ „ „	14 „
10 „ 50 „	„ „ „ „	13,5 „
11 „ — „	„ „ „ „	13,5 „
11 „ 5 „	Einspritzung von Sclerotinsäure 0,09 : 3,0 unter die Bauchhaut.	
11 „ 15 „	Die Reflexbewegung erfolgte bei:	13 Ctm
11 „ 25 „	„ „ „ „	13 „
11 „ 35 „	„ „ „ „	12 „
11 „ 45 „	„ „ „ „	13 „
11 „ 55 „	„ „ „ „	13,2 „
12 „ 5 „	„ „ „ „	12,2 „
12 „ 15 „	„ „ „ „	12 „
12 „ 25 „	„ „ „ „	12 „
12 „ 35 „	„ „ „ „	13,3 „
12 „ 45 „	„ „ „ „	12 „
12 „ 55 „	„ „ „ „	12 „
1 „ 5 „	„ „ „ „	11 „
1 „ 15 „	„ „ „ „	10 „
1 „ 25 „	„ „ „ „	8 „
1 „ 35 „	„ „ „ „	6,0 „
1 „ 45 „	„ „ „ „	6,0 „
2 „ 15 „	„ „ „ „	3,8 „
2 „ 25 „	„ „ „ „	3,5 „
2 „ 35 „	„ „ „ „	3 „
2 „ 45 „		Bei 0 „

Rollenabstand erfolgte keine Reflexbewegung mehr.

Versuche über das Verhalten der Reflexerregbarkeit bei electrischen Reizen der Nervenstämme.

Die Prüfung derselben wurde an enthirnten Fröschen angestellt. N. ischiadicus wurde auf einer Seite, seiner ganzen Länge nach, unter Schonung der Gefässstämme freipräparirt, an einer Stelle angebunden und an seinem centralen Ende mit sehr feinen Electroden der secundären Rolle eines Du Bois-Reymond'schen Schlittens verbunden. Ein Baumwollenfädchen, welches über die Berührungsstelle gelegt war, bewirkte, dass der Nerv stets mit einer Kochsalzlösung (0,6%) benetzt war. Zuerst wurde der weiteste Rollenabstand bestimmt, bei welchem noch eine Reflexzuckung bewirkt wurde und nachher wurden verschiedene Gaben der Sclerotinsäure (von 0,03—0,09) unter die Bauchhaut des Frosches eingespritzt. 1, 2 und 3 Stunden nach der Einspritzung wurde derselbe Nerv wieder electrisch gereizt und auf seine Erregbarkeit geprüft.

Versuch I.

Rana temporaria.

Der Frosch wurde wie angegeben vorbereitet.

Zeit		Rollenabstand.
10 h 50 min.	Die minimalste Reflexbewegung erfolgte bei:	30 Ctm
11 „ — „	„ „ „ „ „	29 „
11 „ 10 „	„ „ „ „ „	30 „
11 „ 15 „	Einspritzung von Sclerotinsäure 0,09 : 3,0 unter die Bauchhaut.	
12 „ 15 „	Die minimalste Reflexbewegung erfolgte bei:	23 Ctm
12 „ 25 „	„ „ „ „ „	19,5 „
12 „ 35 „	„ „ „ „ „	17,5 „
12 „ 45 „	„ „ „ „ „	17 „
12 „ 55 „	„ „ „ „ „	15 „
1 „ 5 „	„ „ „ „ „	20 „
2 „ 5 „	„ „ „ „ „	10 „
2 „ 30 „	„ „ „ „ „	8 „
3 „ 15 „	„ „ „ „ „	7 „

Versuch II.

Rana esculenta.

Die Vorbereitung des Frosches ist die nämliche:

Zeit		Rollenabstand
10 h 50 min.	Die minimale Reflexbewegung ist bei:	20 Ctm
11 „ — „	„ „ „ „ „	21,5 „
11 „ 10 „	„ „ „ „ „	21,5 „
11 „ 15 „	Einspritzung von Sclerotinsäure (0,09 : 3,0) unter die Bauchhaut.	
12 „ 15 „	Die minimale Reflexbewegung ist bei:	20 Ctm
12 „ 25 „	„ „ „ „ „	15 „
12 „ 35 „	„ „ „ „ „	20 „
12 „ 45 „	„ „ „ „ „	15 „
12 „ 55 „	„ „ „ „ „	15 „
1 „ 5 „	„ „ „ „ „	13 „
2 „ 5 „	„ „ „ „ „	10 „
2 „ 30 „	„ „ „ „ „	10 „
3 „ 15 „	„ „ „ „ „	8 „

Versuch III.

Rana esculenta.

Die Vorbereitung des Frosches ist die nämliche:

Zeit		Rollenabstand.
10 h 35min.		35,5 Ctm
10 „ 45 „		37,5 „
10 „ 55 „		37 „
11 „ — „	Einspritzung von Sclerotinsäure unter die Rückenhaut (0,06 : 2,0).	
2 „ — „	Die Reflexbewegung erfolgte bei:	16 Ctm
2 „ 15 „	„ „ „ „	16 „
2 „ 30 „	„ „ „ „	15 „
2 „ 45 „	„ „ „ „	15 „
3 „ — „	„ „ „ „	15 „
3 „ 15 „	„ „ „ „	13 „
3 „ 30 „	„ „ „ „	8 „

Zur Prüfung, ob nach der Einspritzung von Sclerotinsäure nur das Rückenmark allein gelähmt und durch Lähmung der reflexvermittelnden Ganglien allein die Reflexerregbarkeit aufgehoben werde; oder ob auch die peripheren sensiblen Nerven gelähmt werden, habe ich noch folgende Versuchsreihen angestellt.

1) Nach der Ligature en masse des einen Oberschenkels unter einziger Schonung des N. Ischiadicus, oder nach Unterbindung der art. cruralis eines Fusses wurde unter die Rückenhaut die Sclerotinsäure in Gaben von 0,06 bis 0,09, gespritzt und nach 1—2 Stunden die Reflexerregbarkeit des aus dem Kreislauf ausgeschalteten unvergifteten und des im Kreislauf verbliebenen vergifteten Fusses auf faradische Hautreize geprüft.

2) Eine zweite Versuchsreihe wurde so gemacht, dass nach Ligature en masso des Oberschenkels, oder nach Unterbindung der art. cruralis eines Fusses wieder die Sclerotinsäure unter die Haut desselben Fusses gespritzt und nach 1—2 Stunden auf faradische Hautreize geprüft wurde, um zu sehen, ob die Sclerotinsäure, wenn sie in directe Berührung mit sensiblen peripheren Nerven geräth, deren Erregbarkeit nicht herabsetzt.

Hier zeigte sich bei der ersten Versuchsanordnung, dass bei der faradischen Reizung sowohl der Haut des vergifteten wie des unvergifteten Fusses die Reflexe in gleicher Weise herabgesetzt sind, und nicht etwa von dem einen Fusse mehr, von dem andern aus weniger erregt werden; bei der 2. Versuchsanordnung zeigte sich, dass die Reizbarkeit der peripheren sensiblen Nerven bei directer Umspritzung derselben mit Sclerotinsäure zwar herabgesetzt, aber nicht ganz aufgehoben wird, so dass es keinem

Zweifel unterliegt, dass die Sclerotinsäure, wenn sie ihre Wirkung auf den Gesammtorganismus ausübt, das Rückenmark selbst lähmt und Reflexaufhebung bei den Fröschen nur in Folge der Lähmung der reflexvermittelnden Ganglien im Rückenmark entsteht.

Versuch I.

Rana temporaria.

Bei einem frisch gefangenen enthirnten Frosche, wurde einerseits die art. cruralis unterbunden und nachher die Sclerotinsäure 0,06 : 2,0 W. unter die Rückenhaut gespritzt. Eine Stunde nach der Einspritzung wurde die Reflexerregbarkeit der Hautnerven der beiden Füsse geprüft.

Zeit		Rollenabstand. N.	V.[1]
12 h 15 min.	Die Reflexbewegung erfolgte bei:	14	14
12 „ 30 „	„ „ „ „	11	11
12 „ 50 „	„ „ „ „	10	11
1 „ 10 „	„ „ „ „	9	9
2 „ 10 „	„ „ „ „	9	9
2 „ 40 „	„ „ „ „	9	9
3 „ 15 „	„ „ „ „	7	7
3 „ 30 „	„ „ „ „	7	7

Versuch II.

Rana esculenta.

Die Vorbereitung des Versuches ist die nämliche, nur wurde statt der Unterbindung der art. cruralis (unter Schonung des N. Ischiadicus) Ligature en masse des Oberschenkels angelegt. Die Sclerotinsäure (0,06 : 2,0) blieb 2 Stunden unter der Rückenhaut des Frosches, ehe die Prüfung gemacht wurde.

Zeit		Rollenabstand N.	V.
3 h min.	Die Reflexbewegung erfolgte bei:	11	11
3 „ 15 „	„ „ „ „	10	10
3 „ 45 „	„ „ „ „	8	8
4 „	„ „ „ „	8	8
4 „ 35 „	„ „ „ „	8	8
4 „ 50 „	„ „ „ „	7	7
5 „	„ „ „ „	7	7
5 „ 15 „	„ „ „ „	7	7

Versuch III.

Rana temporaria.

Die Sclerotinsäure wurde in Gaben von 0,06 : 2,0 W. unter die Haut des Froschfusses, dessen Gefässe oben unterbunden waren, gespritzt. 1 Stunde nach der Einspritzung wurde die Prüfung gemacht.

---

[1]) Zeichen N. bedeutet = nichtvergiftet und Zeichen V. = vergiftet.

Zeit		Rollenabstand N.	Rollenabstand V.
12 h 15min.	Die Reflexbewegung erfolgte bei:	8	9
12 „ 35 „	„ „ „ „	9	10
12 „ 50 „	„ „ „ „	9	7
1 „ 10 „	„ „ „ „	9	6,5
2 „ 15 „	„ „ „ „	10	6,2
1 „ 45 „	„ „ „ „	10	6
3 „ 15 „	„ „ „ „	8	5
3 „ 30 „	„ „ „ „	8	5

Versuch IV.

Rana esculenta.

Die Vorbereitung des Versuches ist die nämliche. Die Sclerotinsäure 0,06 : 1,0 blieb unter Haut des Frosches 2 Stunden, ehe die Prüfung gemacht wurde.

Zeit		Rollenabstand. N.	Rollenabstand. V.
4 h 40min.	Die Reflexbewegung erfolgte bei:	9,5	8
4 „ 50 „	„ „ „ „	8	7
5 „	„ „ „ „	8,5	7
5 „ 15 „	„ „ „ „	8	7
5 „ 30 „	„ „ „ „	9	8
5 „ 45 „	„ „ „ „	8	7,5
6 „	„ „ „ „	8	6
6 „ 15 „	„ „ „ „	8	6,5
6 „ 40 „	„ „ „ „	8	5

2. An Warmblütern.

Besondere Versuche über die Reflexerregbarkeit bei Warmblütern habe ich nicht gemacht, allein ich bemerkte bei meinen Beobachtungen des allgemeinen Zustandes der Thiere nach der Einspritzung von tödtlichen Gaben der Sclerotinsäure, dass die Reflexerregbarkeit bei Warmblütern zwar schwächer wird aber bis zum Tode erhalten bleibt und nie ganz erlischt. Vor dem Tode können sehr starke mechanische, oder electrische Reizungen immer noch schwache Reflexbewegung hervorrufen. In einem Versuche, bei welchem kurz vor dem Tode des Thieres die willkürlichen Bewegungen ganz erloschen waren, spritzte ich unter die Bauchhaut desselben 0,002 grm Strychnin, worauf sehr rasch eine starke Steigerung der Reflexerregbarkeit eintrat; auf jede leichte Reizung kam eine allgemeine Zuckung zu Stande, die allerdings nie tetanisch wurde.

Motorische Nerven.

Von früheren Forschern hat nur H. Köhler[1]) die Einwirkung des wässrigen und weingeistigen Mutterkornextractes auf die Erregbarkeit der peripheren motorischen Nerven geprüft. Er fand, dass Extr. sec. cornut. aquos die Erregbarkeit der peripheren motorischen Nerven, wenn es mehr oder weniger direct damit in Berührung gebracht wird, herabsetzt; Extr. sec. cornut. spir. dagegen erhöht. Meine eigenen Versuche wurden, um den Einfluss der Sclerotinsäure auf die Erregbarkeit der motorischen Nerven bei electrischen Reizen zu prüfen, an enthirnten Fröschen angestellt. Nach Ligatur en masse des einen Fusses, wurde unter die Haut des aus dem Kreislaufe ausgeschalteten Oberschenkels Sclerotinsäure eingespritzt. 1, 2 und 3 Stunden nach der Einpsritzung wurden beiderseits die N. ischiadici freipräparirt, im oberen Drittheil durchschnitten und der periphere Stumpf auf Kupferelectroden gelegt und electrisch gereizt. Ein feines Baumwollenfädchen, welches über die Berührungsstelle gelegt war, bewirkte, dass der Nerv stets mit Kochsalz-Lösung (0,6%) besetzt war. Bei einer anderen Versuchsreihe machte ich eine Einspritzung der Sclerotinsäure in den Lymphsack am Rücken und vergiftete so den ganzen Körper, und den einen Fuss, während der aus dem Kreislauf ausgeschaltete Fuss unvergiftet blieb.

Bei diesen Versuchen zeigte sich, dass die Sclerotinsäure wenn sie in das Zellgewebe des aus dem Kreislauf ausgeschalteten Froschschenkels gespritzt wird und mehr oder weniger direct mit peripheren motorischen Nervenstämmen in Berührung geräth, dessen Erregbarkeit herabsetzt; dass dagegen bei allgemeiner Vergiftung der motorische Nerv des im Kreislauf verbliebenen Fusses genau ebenso erregbar ist, wie der unvergiftete Nerv. Es werden demnach nur bei unmittelbarer Berührung, nicht bei allgemeiner Vergiftung die peripheren motorischen Nerven gelähmt. Zum Beweise führe ich einige Versuche an:

Versuch I.

Rana temporaria (kräftiger Frosch).

Die Sclerotinsäure (0,09 : 3,0) blieb 1 Stunde unter der Haut des Oberschenkels, dessen Gefässe oben unterbunden waren, ehe die nn. ischiadici durschnitten wurden

---

[1]) *H. Köhler:* Vergleichende experimentelle Untersuchungen über die physiologischen Wirkungen des Ergotin Bonjean und des Ergotin Wiggers.

Zeit		Rollenabstand. N.	V.
1 h 15min.	erfolgte die Minimalzuckung bei:	17,5	17 ctm
1 „ 25 „	„ „ „ „	14	11,5
1 „ 35 „	„ „ „ „	14,5	7,5
1 „ 50 „	„ „ „ „	14,5	6,8
2 „ 5 „	„ „ „ „	14,5	7,5
2 „ 30 „	„ „ „ „	12,8	6,5
3 „	„ „ „ „	14,6	5
3 „ 30 „	„ „ „ „	14,2	4

Versuch II.

(Rana esculenta.)

Vorbereitung des Frosches ist die nämliche. Die Sclerotinsäure (0,09 : 3,0) wurde 1 Stunde vorher unter die Rückenhaut eingespritzt, ehe die nn. Ischiadici durchschnitten wurden.

Zeit		Rollabstand. N.	V.	
10 h 40min.	erfolgte die Minimalzuckung bei:	28	28	ctm.
11 „	„ „ „ „	34	33	„
11 „ 15 „	„ „ „ „	35	38	„
11 „ 25 „	„ „ „ „	35	35	„
11 „ 40 „	„ „ „ „	36	38	„
11 „ 55 „	„ „ „ „	35	37	„
12 „ 10 „	„ „ „ „	32	34	„
12 „ 30 „	„ „ „ „	30	32	„
1 „	„ „ „ „	28	30	„

Versuch III.

(Rana esculenta.)

Die Vorbereitung des Frosches ist dieselbe. Die Sclerotinsäure (0,06 : 2,0) wurde 2 Stunden eher unter die Rückenhaut eingespritzt, als die nn. ischiadici durchschnitten wurden.

Zeit		Rollenabstand. N.	V.	
11 h 20min.	Die Minimalzuckung erfolgte bei:	44	39	ctm
11 „ 40 „	„ „ „ „	42	42	„
12 „	„ „ „ „	39	40	„
12 „ 10 „	„ „ „ „	38	39	„
12 „ 20 „	„ „ „ „	37	39	„
12 „ 50 „	„ „ „ „	39	40	„
1 „	„ „ „ „	37	38	„
2 „	„ „ „ „	36	36,5	„

Quergestreifte Extremitätenmuskeln.

H. Köhler hat gefunden, dass die willkürlichen Muskeln der mit Mutterkorn vergifteten Thiere auf faradische Reize normal reagiren und dass die aufgezeichneten Zuckungscurven der vergifteten Frösche, von denen unvergifteter fast in keiner Weise abweichen.

Um diese Angabe auch für Sclerotinsäure zu prüfen, stellte auch ich 52 Versuche an Rana temporaria und esculenta an. Zuerst wurde von unvergifteten Thieren nach erfolgter Ligature en masse der Fuss abgeschnitten; 10 Minuten darauf wurde dessen m. gastrocnemius mit dem n. ischiadicus abpräparirt, belastet und in bekannter Weise am Fick'schen Myographion in Bezug auf seine Reizbarkeit, seine Zuckungscurven genau geprüft.

Mittlerweile war dem Frosche Sclerotinsäure in Gaben von 0,03 : 1,0; 0,06 : 2,0; 0,09 : 3,0 unter die Rückenhaut eingespritzt worden und 3 Stunden später wurde der vergiftete Fuss ebenso wie der erste unvergiftete abgeschnitten und geprüft. Länger als 3 Stunden nach der Einspritzung habe ich nie mit der Muskeluntersuchung gewartet, weil nach 3 Stunden in allen meinen Vorversuchen, die Lähmung bei den Fröschen eine vollständige war und dem zu Folge die Wirkung der Sclerotinsäure auf die Muskeln in 3 Stunden ausgeprägt sein musste, wenn eine solche Wirkung überhaupt statt fand. Aus den an das vorbeigleitende Pendel angeschriebenen Zuckungscurven berechnete ich die Verkürzung der zuckenden nicht vergifteten und vergifteten Muskeln. Die Länge des Schreibhebels von der Axe bis zur schreibenden Spitze betrug 21,5 Ctm; die Entfernung des Muskelsanhängepunctes von der Axe betrug 2,2 Ctm; es entspricht sonach 1 Ctm. Ordinatenhöhe der Muskelcurve genau 0,15 Ctm wirklicher Muskelverkürzung. Die folgenden Tabellen zeigen die Zuckungsverkürzung des normalen belasteten und der mit verschiedenen Gaben Sclerotinsäure vergifteten belasteten Muskeln, sowohl bei directen, wie bei indirecten (Nerven) Reizen, 1, 2 bis 3 Stunden nach der Einspritzung. Um mich zu überzeugen, ob die Vorbereitung des Versuches (d. h. die Abschneidung eines Fusses und das Liegen des Frosches während 1, 2 bis 3 Stunden) selbst auf die Erregbarkeit des Fusses keinen Einfluss habe, habe ich eingehende Controlversuche angestellt.

Endlich hatte ich die Versuche mit directer Reizung der Muskeln an curarisirten Fröschen gemacht, um die Erregbarkeit der Muskelgewebe selbst zum electrischen Strome zu prüfen. Die Vorbereitung der Versuche war die nämliche, nur wurde vor dem Versuche eine Curare-Lösung (in Gaben von 0,003) unter die Rückenhaut eingespritzt und nach Eintreten der vollständigen Lähmung, der Versuch gemacht.

Aus den vorstehenden Tabellen ist zu ersehen, dass die aufgezeichneten Zuckungscurven bei directer (an curarisirten und nicht curarisirten Fröschen) und indirecter electrischen Reizung, sowohl wenn die Frösche vergiftet als wenn sie nicht vergiftet sind, so wenig von einander abweichen, dass man sie für identisch halten kann. Wir sehen demnach in Uebereinstimmung mit H. Köhler, dass bei Kaltblütern die Sclerotinsäure gar keinen Einfluss auf die Erregbarkeit der Muskeln hat.

Rana temporaria.
(Reizung vom N. aus.)

Vergifteter Frosch. *Normaler Frosch.*

Verkürzung des normalen Muskels	Verkürzung des vergifteten Muskels	Zeit nach der Einspritzung	Gaben	Rollenabstand	Temperatur	Verkürzung gleich nach der Abschneidung	Zeit	Rollenabstand	Temperatur
0,46	0,48	1	0,03 : 1,0	0	20,8			0	21,5
0,28	0,18	2	0,03 : 1,0	0	20	0,37	nach 1 Std. 0,40	0	
0,42	0,28	3	0,03 : 1,0	0	20,2	0,37	nach 2 Std. 0,63	0	20,5
0,43	0,51	1	0,06 : 2,0	0	17,3	0,51	0,64	0	18,6
0,26	0,32	2	0,06 : 2,0	0	17,6	0,66	nach 3 Std. 0,66	0	21,3
0,52	0,40	3	0,06 : 2,0	0	19,8				
0,39	0,27	1	0,09 : 3,0	0	20,2				
0,50	0,57	2	0,09 : 3,0	0	20,3				
0,39	0,34	3	0,09 : 3,0	0	18,6				
0,57	0,39	1		0	23,9				
0,33	0,36	2		0	23,6				

Rana esculenta.
(Reizung vom N. aus.)

Vergifteter Frosch. *Normaler Frosch.*

Verkürzung des normalen Muskels	Verkürzung des vergifteten Muskels	Zeit nach der Einspritzung	Gaben	Rollenabstand	Temperatur	Verkürzung gleich nach der Abschneidung	Zeit	Rollenabstand	Temperatur
0,75	0,56	1	0,03 : 1,0	0	20,8				
0,44	0,42	2	0,03 : 1,0	0	16,5	1,02	nach 1 Std. 0,61	0	23,5
0,49	0,37	3	0,03 : 1,0	0	16,8				
0,62	0,81	1	0,06 : 2,0	0	18,3	0,48	nach 2 Std. 0,37	0	23,3
0,60	0,32	2	0,06 : 2,0	0	17,9				
0,32	0,54	3	0,06 : 2,0	0	18,3	0,24	nach 3 Std. 0,73	0	21,7
0,93	0,56 }	1	0,09 : 3,0	0	21,1				
0,82	0,90 }				18,9				
0,57	0,34 }				23,0				
0,58	0,94 }	2	0,09 : 3,0	0	21,2				
0,82	0,92 }				20,4				
0,96	0,48 }	3	0,09 : 3,0	0	22,2				
0,82	0,31 }				18,3				

Directe Muskelreizung.

Bei normalen Fröschen.

Rana esculenta. | *Rana temporaria.*

Verkürzung gleich nach der Abschneidung	Verkürzung nach:	Rollenabstand	Temperatur	Verkürzung gleich nach der Abschneidung	Verkürzung nach:	Rollenabstand	Temperatur
0,55	1 Stunde 0,49	0	20,0	0,63	1 Stunde 0,67	0	21,5
0,58	Nach 2 Stund. 0,85	0	20,7	0,24	Nach 2 Stund. 0,63	0	20,9
0,39	Nach 3 Stund. 0,54	0	18,7	0,48	Nach 3 Stund. 0,48	0	21,8

Directe Muskelreizung.

Rana esculenta. | *Rana temporaria.*

Verkürzung des normalen Muskels	Verkürzung des vergifteten Muskels	Zeit nach der Einspritzung	Gaben	Rollenabstand	Temperatur	Verkürzung des normalen Muskels	Verkürzung des vergifteten Muskels	Zeit nach der Einspritzung	Gaben	Temperatur
0,46	0,30	1	0,03 : 1,0	0	23					
0,43	0,40	2	0,03 : 1,0	0	22,5					
0,58	0,64	3	0,03 : 1,0	0	23,8					
0,51	0,14	1	0,06 : 2,0	0	23,3					
0,58	0,36	2	0,06 : 2,0	0	21,3					
0,42	0,70	3	0,06 : 2,0	0	23,7					
0,57	0,19	1	0,09 : 3,0	0	16,5	0,58	0,21	1	0,09 : 3,0	16,5
0,57	0,37	2	0,09 : 3,0	0	17,3	0,45	0,35	2	0,09 : 3,0	17,8
0,27	0,34	3	0,09 : 3,0	0	20,6	0,27	0,28	3	0,09 : 3,0	18,7

Versuche an curarisirten Fröschen.

Directe Reizung der Muskeln.

Rana esculenta.

Verkürzung des Muskels vor der Einspritzung von Sclerotinsäure	Verkürzung des Muskels nach der Einspritzung von Sclerotinsäure	Gaben	Zeit nach der Einspritzung	Rollenabstand	Temperatur der Luft
0,30	0,54	0,03 : 1,0	2 Stunden	0	23,6
1,02	0,64	0,06 : 2,0	2 "	0	23,8
1,02	1,20	0,06 : 2,0	3 "	0	24,1
0,49	0,61	0,09 : 3,0	1 "	0	23,7
0,60	0,46	0,09 : 3,0	2 "	0	23,8
0,73	0,64	0,09 : 0,3	3 "	0	23,7
		Rana temporaria			
0,55	0,63	0,09 : 3,0	2 Stunden	0	24
		Rana esculenta			
Normal	Curarisirt				
0,37	0,54	0,006	3 Stunden	0	23,7

Verhalten der Respiration.

Köhler[1]) sah bei den meisten Thieren nach der Einspritzung beider Arten von Ergotin (Bonjean und Wiggers) eine Verlangsamung der Athemzüge eintreten, und zwar nach dem Ergotin Wiggers eine stärkere Verlangsamung, als nach dem Ergotin Bonjean. Eine Ausnahme macht betreffs des letzteren (nach Köhler) nur der Hund; hier wird die Athmung nach Einspritzung des Ergotin Bonjean sogar sehr frequent.

Meine Untersuchungen in dieser Beziehung wurden an Katzen, Kaninchen und Fröschen angestellt.

Schon nach den ersten unter die Haut, oder direct in die Blutbahn eingespritzten Gaben bemerkte ich bei Warmblütern stets eine Verlangsamung und vermehrte Tiefe der Athembewegungen. Diese Erscheinungen waren besonders während, und kurz nach der Einspritzung, doch auch noch später, zu bemerken. Ausserdem war, namentlich nach Gaben von 0,1 grm und mehr, die Athmung auch unregelmässig. Bei Eintritt des Todes erlöschen die Athembewegungen immer früher, als die Herzschläge.

1) l. c.

Einfluss auf die Herzbewegung.

Die früheren Beobachtungen über die Einwirkung des Mutterkorns und seiner Präparate auf das Herz wurden in der Regel am Menschen und an Säugethieren, seltener an Kaltblütern angestellt; meistens wurde eine Herabsetzung der Pulsfrequenz innerhalb weniger Stunden beobachtet; nur eine Minderzahl von Beobachtern hat eine Vermehrung der Pulsfrequenz gesehen.

Hoocker[1]) und Arnal[2]) bemerkten, dass bei gesunden Leuten, nach dem Gebrauch grosser Gaben des Mutterkorns, der Pulsschlag langsamer und schwächer wird.

Germain See[3]) beobachtete im Jahre 1842, dass die Gaben von 2 bis 4 grm des Mutterkornpulvers oder 3 grm des Ergotin Bonjean, bei gesunden Leuten eine bedeutende, wenngleich vorübergehende Erschlaffung der Circulation und eine dauerhafte Regulirung des Pulses erzeugten.

Nach Willebrand[4]) schrumpft bei Kranken, welche das Mutterkorn gebrauchen, das Herz immer mehr zusammen, so dass sich mit dem Plessimeter eine bisweilen schon in den ersten Tagen mehrere Linien betragende Verkleinerung nachweisen lässt.

Nach Uspensky[5]) tritt nach dem wässrigen Mutterkornauszug immer Sinken des Blutdrucks ein, und zwar, wie er glaubt, nicht in Folge einer directen Wirkung des Mittels auf das Herz, sondern durch Beeinflussung des verlängerten Marks und durch Vagusreizung.

Auch nach Radatzky und Ravitsch[6]) verursacht der wässrige Auszug Sinken des Blutdrucks, der Herzthätigkeit und Stillstand des Herzens in der Diastole.

Ebenso fand er den Puls an der Radialarterie langsamer und kleiner werden. Wenn Personen, bei welchen sich noch keine krankhafte Veränderung des Herzens entdecken liess, 14 Tage lang, oder noch länger täglich 6—7 mal 10 grm s. c. genommen

---

[1]) Schmidt's Jahrb. 1835, Bd. 8, pag. 8.

[2]) Schmidt's Jahrb. Bd. 65, pag. 168 und Bullet. de therap. Juni 1849.

[3]) Leteurtre Documents pour servir à l'histoire du siegle ergosè. Paris 1871, pag. 84.

[4]) Schmidt's Jahrb. Bd. 108, pag. 299.

[5]) Medicinische Zeitschrift 1864, No. 47—49.

[6]) Zur Frage über die Wirkung des Mutterkorns etc. Dissert. St. Petersbourg 1866.

hatten, fand er, dass das Volumen des Herzens so sehr abgenommen hatte, dass bei der Percussion über demselben eine Dämpfung von nur $1\frac{1}{2}''$ Durchmesser vorhanden war. Wurde mit dem Gebrauch des Mittels aufgehört, so nahm das Herz sein früheres Volumen innerhalb verschiedener Zeit (gewöhnlich in 3 Tagen) wieder an. Bei Personen, bei welchen Hypertrophie des Herzens, besonders der rechten Hälfte vorkam, liess sich diese Verkleinerung oft noch schneller und deutlicher beobachten. Nach Schroff's eigenen Versuchen sank nach 0,2, 0,3 und 0,5 grm vom Ergotin (Wiggers) in allen Versuchen) der Puls in den ersten Stunden um 12—18 Schläge, in der darauf folgenden zweiten Stunde, erhob er sich wieder bis nahe zur normalen Frequenz.

Wenzell[2]) sah auch nach 0,03 grm salzsauren Ecbolins bei einem starken Manne Abnahme der Pulsfrequenz.

Haudelin[3]) beobachtete an Hunden und Katzen bei Einspritzung eines selbstgefertigten spirituösen Extracts stets eine Abnahme der Pulsfrequenz von 20—80 Schlägen in der Minute, was er aber zum grossen Theile der Ruhe zuschrieb, in welcher die Thiere während der Beobachtung gehalten wurden, während bei denselben Thieren die Einspritzung eines wässrigen Extracts eine besonders beim Hund auffallend grosse Steigerung der Pulsfrequenz hervorrief, worauf eine bis zum Tode stetig zunehmende Herabsetzung folgte.

Briesemann[4]) fand bei seinen Froschversuchen, dass das Extr. secal. corn. aq. in den kleinsten, wie in den grössten Gaben constant den Puls verlangsamt. Bei einigen Versuchen ging dieser Verlangsamung eine bald geringere, bald grössere Steigerung der Pulsfrequenz voran. Einige Male beobachtete B. eine Vermehrung der Vorhof — gegenüber den Ventrikelcontractionen, einmal auch Unregelmässigwerden des Pulses. Eberty[5]) und Köhler fanden am Froschherzen nach Einspritzung von 1,0 grm

[1]) Lehrbuch der Pharmakologie 1868, pag. 584.

[2]) Amer. Journ. Pharm. Bd. 36, pag. 193, 1864 und Viertelj.-Schr. f. pract. Pharm. Bd. 14, pag. 18.

[3]) l. c., pag. 15.

[4]) Microscop. Unters. ü. d. Wirkung des Digitalis, Veratrin und Ergotin auf die Circulation. Inaug. Dissert. Rostock 1869.

[5]) Ueber die Wirkung des Mutterkorns auf die Herzthätigkeit und den Blutdruck. Inaug. Dissert. Halle, Wittenberg 1873.

Ergotin der Pharm. germ. in die äussere Bauchvene, dass ein diastolischer Stillstand eintrat, bei dem die Reflexthätigkeit erlosch, und weder mechanische noch chemische Herzreize eine Contraction mehr auslösten. Einspritzung kleinerer Ergotinmengen in die genannte Vene hatte stets eine bemerkenswerthe Verlangsamung des Herzschlages zur Folge. Da auch nach Zerstörung der medulla oblongata mittels eines glühenden Drahtes dieser Stillstand des Herzens, resp. die Verlangsamung eintrat, schloss Eberty, dass diese Erscheinungen nicht von einer Reizung der Vagusursprünge in der Medulla herrühren könnten, sondern dass, da am atropinisirten Froschherzen keine Verlangsamung auf Ergotin mehr erfolgte, eine Reizung der Vagusendigungen im Herzen als Ursache der obenerwähnten Stillstände zu betrachten sei.

Rossbach[1]) experimentirte mit dem von Wenzell aus dem wässrigen Auszug dargestellten basischen Körper Ecbolin. Er beschreibt die Erscheinungen wie folgt:

Auf Einspritzung von 0,01—0,1 grm Ecbolin unter die Haut des Oberschenkels, begann nach 1 Minute die Frequenz der Herzpulsationen abzunehmen unter gleichzeitigem Eintreten grosser Irregularitäten. Der Ventrikel zeigte sich als der am meisten angegriffene Theil des Herzens. Seine Pulsationen wurden langsamer, als die der Vorhöfe (1 Ventrikelcontraction auf 2 Vorhofpulsationen), so dass also die Herabsetzung der Contractionsfrequenz mehr den Ventrikel, als die Vorhöfe betraf. Ausserdem zog sich der Ventrikel nicht mehr im Ganzen gleichzeitig systolisch zusammen und erschlaffte diastolisch, sondern er zerfiel in verschiedene, in der gleichen Zeit entgegengesetzt sich verhaltende Abtheilungen. Die einzige Irregularität, die an den Vorhöfen hie und da zu beobachten war, bestand darin, dass die beiden Vorhöfe sich nicht mehr gleichzeitig, sondern abwechselnd contrahirten, meist aber nur vorübergehend. Wenn der Ventrikel längst abgestorben war, pulsirten einer oder beide Vorhöfe noch fort.

Wernich[2]) beobachtete auch eine bedeutende Verlangsamung des Herzschlages, die während des ersten Stadiums der Ergotinwirkung allmählich zunimmt und, wenn die Dosis nicht allzu

---

[1]) Pharmakologische Untersuchungen. Würzburg 1873.

[2]) Einige Versuchsreihen über das Mutterkorn. Berlin 1874.

hoch gegriffen war, nach längerer Zeit einer wässrigen Beschleunigung Platz macht. Ausserdem bemerkte er eine gewisse Arythmicität, indem sich die einzelnen Herzabschnitte ungleichmässig contrahirten. Seine Versuche wurden an Fröschen angestellt und er gebrauchte dabei den offic. Extract (nach Pharmacop. Germ.) in 5—10 procent. Lösung und auch das selbstgefertigte wässrige Präparat.

Potel[1]) beobachtete bei Menschen nach der subcutanen Einspritzung einer einmaligen Dosis von 0,06—0,09 Ergotin Bonjean, einen deutlichen, wenn auch nur geringen Einfluss auf die Beschaffenheit des Pulses, insofern als der Puls durch dieselbe an Kraft und Spannung gewinnt.

Boreischa[2]) sah nach der Einspritzung von wässrigen Mutterkornauszügen sowohl bei Warm- als auch bei Kaltblütern eine Beschleunigung der Herzthätigkeit, welche grösstentheils der Grösse des eingeführten Mittels entsprechend anstieg und von der Höhe des Blutdruckes nicht abhängig war. Er erklärt diese Beschleunigung theils durch die Erregung des N. accelerator, theils durch die Lähmung der Hemmungselemente.

1. Meine Versuche an Kaltblütern.

Meine Untersuchungen über die Einwirkung der Sclerotinsäure und des sclerotinsauren Natriums (welches auf die Frösche ebenso wirkt wie die Sclerotinsäure) auf das Herz kräftiger Frühlingsfrösche (Rana temporaria und R. esculenta) führten zu folgenden Ergebnissen.

Die beiden Präparate in subcutan beigebrachten Gaben von 0,03 0,09 bis 0,10 grm vernichten bei den Fröschen die Herzthätigkeit sehr rasch. Die ersten Minuten nach der Einspritzung kommt eine unbedeutende Beschleunigung der Herzschläge vor, welche wahrscheinlich nur von dem Schmerze und den Bewegungen der Thiere herrührt; nachher aber werden die Herzschläge immer langsamer durch Verlängerung der Diastole und in derselben Zeit schwächer. Die Regelmässigkeit der Herzchläge wird nur kurz vor dem Tode aufgehoben, indem dann erst die Erschlaffuug des Ventrikels immer länger andauert, so dass zuweilen der Ven-

[1]) Ueber die Wirkung der subcut. Injectionen von Extractum seculis cornuti bei Gefässerkrankungen. Inaug. Dissert. Greifswald 1871.

[2]) Arbeiten aus dem Pharmakol. Laboratorium zu Moskau von Professor Sokolowsky. 1876, S. 55.

trikel 10 Secunden lang in Diastole steht, während die beiden Vorhöfe entweder abwechselnd, oder manchmal auch gleichzeitig sich contrahiren. Auf Kneifen und Stechen eines solchen in Diastole stehenden Ventrikels tritt vom Ort des Reizes aus eine Contraction des ganzen Herzens ein. Endlich erlöschen die Herzschläge vollständig. Das Herz bleibt in Diastole stehen. Chemische, mechanische und electrische Reize können aber immer noch eine schwache Contraction hervorrufen. Auf das Herz von Rana esculenta hatte ich in 2 Fällen gar keinen Einfluss der Sclerotinsäure beobachtet. Die Herzschläge waren während 12 Stunden nach der Einspritzung der Sclerotinsäure (in Gaben von 0,09 : 3,0 Wasser) die ganze Zeit ebenso stark, und regelmässig, wie vor der Einspritzung bei blossgelegtem Herzen. In 3 Fällen aber erloschen die Herzschläge ebenso wie ich es schon früher bei Rana temporaria beobachtet hatte. Die Muskeln zeigten sich bei mikroscopischer Untersuchung ganz normal, so dass ich eine Erklärung dieses Vorgangs vorläufig zu geben nicht im Stande bin. Auch bei decapitirten Fröschen zeigte sich dasselbe Ergebniss, nur dass das kurze Stadium der Beschleunigung der Herzschläge bei diesen nicht vorkam.

Zum Beweise führe ich folgende Versuche an:

Versuch I.

Kräftiger Frosch. (Rana temporaria.) Herz blosgelegt.

Zeit.	Zahl der Herzschläge in 15 Secunden.	Bemerkungen.	Temperatur der Luft.
3h 35min.	10. 10. 10. 10.		18,3
3 „ 38 „		Einspritzung von 0,06 sclerotinsaurem Natrium unter die Haut des rechten Oberschenkels.	
3 „ 40 „	12. 12. 12. 12.	Die Herzschläge sind stark und regelmässig.	18,4
3 „ 45 „	12. 12. 12. 12.	Status idem.	18,4
3 „ 50 „	10. 10. 10. 10.	—	18,4
3 „ 55 „	10. 10. 10. 10.	—	18,4
4 „	10. 10. 10. 10.	—	18,4
4 „ 10 „	10. 10. 10. 10.	—	18,4
4 „ 20 „	10. 10. 10. 10.	—	18,4
4 „ 30 „	10. 10. 10. 10.	—	18,4
4 „ 40 „	10. 10. 10. 10.	—	18,4

Zeit.	Zahl der Herzschläge in 15 Secunden.	Bemerkungen.	Temperatur der Luft.
4h 50min.	8. 8. 9. 8.	Die Herzschläge sind langsamer und schwächer geworden	18,5
5 „	8. 8. 8. 8.	Die Ventrikelcontractionen haben bedeutend an Intensität abgenommen und erscheinen mühsamer, während die Vorhöfe sich noch sehr energisch contrahiren.	18,5
5 „ 10 „	8. 8. 8. 8.	Status idem.	18,5
5 „ 20 „	8. 8. 8. 8.	—	18,5
5 „ 30 „	7. 7. 7. 7.	Die Herzschläge sind sehr schwach und langsam.	18,5
5 „ 40 „	7. 7. 7. 7.	—	18,5
5 „ 50 „	6. 6. 6. 6.	Die Verlangsamung der Herzschläge ist bedingt durch die Verlängerung der Dauer der Diastole.	18,5
6 „	6. 6. 6. 6.	—	18,3
6 „ 10 „	6. 6. 6. 6.	—	18,3
6 „ 20 „	5. 5. 5. 5.	Diastole dauert zweimal länger, als Systole.	18,3
6 „ 30 „	5. 5. 5. 5.	—	18,3
6 „ 40 „	5. 5. 5. 5.	—	18,3
6 „ 50 „	5. 5. 5. 5.	Die Herzschläge sind sehr schwach und langsam.	18,3
7 „	5. 5. 5. 5.	—	18,3
7 „ 20 „	5. 5. 5. 5.	—	18,3
7 „ 40 „	5. 5. 5. 5.	—	18,3
8 „	4. 4. 4. 4.	Die Herzbewegungen sind sehr langsam.	18,3
8 „ 10 „	—	Zuweilen steht das Herz einige Secunden in Diastole still (4—6) und dann fängt es wieder an, sich zu contrahiren.	18,3
8 „ 30 „	—	Die Herzbewegungen sind verschwunden. Das Herz steht in Diastole. Die Herzcontraction kann man noch durch mechanische und electrische Reize hervorrufen.	18,3

Versuch II.

Kräftiger Frosch. (Rana temporaria.) Herz frei gelegt.

Zeit.	Zahl der Herzschläge in 15 Secunden.	Bemerkungen.	Temperatur der Luft.
5h 30min.	12. 12. 12. 12.		18,9
5 „ 33 „		Einspritzung von 0,10 sclerotinsaurem Natrium unter die Haut des rechten Oberschenkels	
5 „ 35 „	14. 14. 14. 14.	Die Herzschläge sind stark und ganz regelmässig. Der Frosch macht starke Befreiungsversuche.	18,9
5 „ 40 „	12. 12. 12. 12.	Der Frosch liegt ruhig.	18,9
5 „ 50 „	10. 10. 10. 10.	—	
6 „	10. 10. 10. 10.	Das Herz sieht blass, wenig gewölbt, wie zusammengefallen aus, was besonders für die Ventrikel gilt.	19,2
6 „ 10 „	8. 8. 8. 8.	Die Verlangsamung der Herzschläge ist bedingt durch die Verlängerung der Diastole.	19,1
6 „ 20 „	7. 7. 7. 7.	Die Herzschläge sind schwach und langsam.	19,2
6 „ 30 „	7. 7. 7. 7.	—	19,2
6 „ 40 „	6. 6. 6. 6.	—	19,2
6 „ 50 „	4. 4. 4. 4.	—	19
7 „	4. 4. 4. 4.	Diastole dauert zweimal länger als Systole.	18,9
7 „ 10 „	4. 4. 4. 4.	Die Contractionen sind nur in den Vorhöfen bemerkbar, die Ventrikel contrahiren sich sehr selten (auf 6 Contractionen der Vorhöfe 1 Contraction des Ventrikels).	18,8
7 „ 20 „	4. 4. 4. 4.	—	18,8
7 „ 30 „	4. 4. 4. 4.	—	18,8
7 „ 40 „	3. 3. 3. 3.	—	18,8
7 „ 50 „	3. 3. 3. 3.	Derselbe Zustand.	18,8
8 „	2. 2. 2. 2.	Von Zeit zu Zeit steht der Ventrikel bis zu 10 Secunden in Diastole still, während die beiden Vorhöfe entweder alternirend oder manchmal auch gleichzeitig sich contrahiren.	18,8

Zeit.	Zahl der Herzschläge in 15 Secunden	Bemerkungen.	Temperatur der Luft.
8h 30min.		Das ganze Herz steht in Diastole still. Auf örtliche Reize (mit Messer oder Nagel) erfolgt wieder Contraction des ganzen Herzens vom Ort des Reizes aus.	18,2
8 „ 45 „		Derselbe Zustand.	18,1

2. An Warmblütern.

Die Versuche über die Herzbewegung und die Vagusreizbarkeit bei Warmblütern nach subcutaner, oder direct in die Blutbahn gemachter Einspritzung von sclerotinsaurem Natrium, habe ich an Katzen angestellt und folgende Ergebnisse erhalten.

Die Pulsfrequenz wird nach kleineren Gaben (0,025 — 0,05) ein wenig beschleunigt oder bleibt unverändert. Nach grösseren Gaben bleibt sie auch unverändert und verlangsamt sich erst kurz vor dem Tode des Thieres.

Die Höhe der Pulswelle jedoch, wird nach kleineren Gaben vermindert, nach grösseren wird sie stets höher und zwar um so höher, je grösser die eingespritzte Dosis des Mittels ist. Die Vagusreizbarkeit wurde nach der Einspritzung von sclerotinsaurem Natrium stets erhöht, d. h. das Herabsinken des Blutdrucks und die Pulsverlangsamung waren bei gleichstarken Reizungen stets grösser nach der Einspritzung als vor derselben und je grösser die eingespritzte Dosis wurde, desto mehr wurde das Herabsinken des Blutdrucks und die Pulsverlangsamung bemerkt.

Eine solche Erhöhung der Vagusreizbarkeit hat schon Eberty[1]) nach der Ergotineinspritzung beobachtet; eben derselbe bemerkte auch, dass der N. Vagus bis zum Tode des Thieres (Kaninchen) seine Erregbarkeit behält. Die einschlägigen Versuche sind in dem Kapitel: „Ueber das Verhalten des Blutdrucks“ angeführt.

Boreischa[2]) beobachtete nach der directen Einspritzung des wässrigen Auszuges des Mutterkorns in die Blutbahn fast

---

[1]) l. c. pg. 23.
[2]) l. c. S. 57.

beständig ein Sinken des Blutdrucks; je grösser die Gabe war und je öfter das Mittel wiederholt wurde, desto mehr und desto schneller sank der Blutdruck, nach Verf. in Folge der herabgesetzten Herzthätigkeit und des Tonus der Gefässe, besonders in der Region des N. splanchnicus.

Einfluss auf den Blutdruck.

Ueber die Wirkung des Mutterkorns auf den Blutdruck haben wir eine grosse Literatur ganz entgegengesetzter Angaben.

Arnal[1]) hat gefunden, dass der wässrige Auszug des Mutterkorns die Herzthätigkeit herabsetzt und glaubt, dass darauf die blutstillende Wirkung dieses Mittels beruhe.

Klebs[2]) aber behauptet, dass der wässrige Auszug (Bonjean's Ergotin) sowohl vom Magen aus, wie in Venen eingespritzt, Contractionen und Verengerung der Blutgefässe und in Folge davon Erhöhung des Blutdrucks (bei gleichbleibender Herzaction) bewirkt. Dieselbe Wirkung trete auch ein, nachdem durch CO Athmung allgemeine Gefässdilatation und Sinken des Blutdrucks herbeigeführt ist. Deswegen erklärt Kelbs secale cornutum als Antidotum bei CO Vergiftung.

Holmes[3]) experimentirte an Hunden. Er sah, dass der Blutdruck unmittelbar nach der Injection beträchtlich und continuirlich sank, um sich erst sehr spät wieder etwas über das ursprüngliche normale Niveau zu erheben. Eine Reihe von Controlversuchen ergab, dass weder die Einspritzung als solche, noch auch die directe Wirkung der Substanz auf das Herz die Ursachen dieser Erscheinung waren; ebensowenig ergaben Versuche an Thieren, denen die nn. depressores oder die nn. vagi durchschnitten waren, irgend welche Anhaltspuncte für die Erklärung des Factums. Aus diesem Grunde greift dann Holmes zu der sehr gezwungenen Annahme, dass auch die kleinsten Gefässe der Lunge einer Contraction unterliegen, dass dadurch weniger Blut in das linke Herz gelangt und dass so das Sinken des arteriellen Druckes auf Verminderung der Blutmenge im arteriellen System zurückzuführen sei.

---

1) Canstatt's Jahresbericht für 1848.

2) Virchow's Archiv Bd. 32, pg. 490.

3) Effets d'ergot de seigle injecté les vaisseaux sur la pression arterielle (Archiv d. Physiol. 1870 III).

Eberty[1]) (unter Köhler's Leitung) beobachtete bei Fröschen, Kaninchen und Hunden nach der Ergotineinspritzung stets eine Steigerung des Blutdrucks, welcher aber zuweilen ein temporäres Absinken voran ging; nur wenn sehr grosse Dosen Ergotin auf einmal eingespritzt werden, z. B. 0,3 grm und mehr, so trat stetiges Sinken des Blutdrucks und Tod unter Herzparalyse ein. Ausser der Zunahme des Blutdrucks sei auch die Zunahme der Höhe der Pulswelle unverkennbar, die Pulsfrequenz aber stets verlangsamt. Diese Blutdrucksteigerung ist (nach Köhler, Eberty) bedingt durch Reizung des Gefässnervencentrums in der Medulla oblongata, weil jede Zunahme des Blutdrucks ausbleibt, wenn man vor der Einspritzung von Ergotin, die vasomotorischen Nerven von ihrem Ursprunge trennt.

Haudelin[2]) sah, dass der Blutdruck nach kleineren Gaben vorübergehend, nach grösseren definitiv fällt, trotz der Steigerung der Pulsfrequenz. Wernich[3]) beobachtete stets nach der Ergotineinspritzung primäres beträchliches Absinken und allmähliges Ansteigen, sobald der Ausgleich der gesetzten Druckstörung eintrat.

Rossbach[4]) der mit Ecbolin experimentirte, sah bei Warmblütern stets eine lang andauernde Erhöhung des Blutdrucks nach einem momentanen kurzen Absinken desselben unter Verlangsamung der Pulsfrequenz. Meine Versuche über das Verhalten des Blutdrucks nach subcutan oder direct in die Blutbahn gemachter Einspritzung von sclerotinsaurem Natrium wurden an Katzen angestellt. Bei subcutanen Einspritzungen von mehrmals wiederholten Gaben von (0,3 : 6,0) bemerkte ich ein allmähliges, nicht rasches Absinken des Blutdrucks, so dass nach der Einspritzung von im Ganzen 0,9 grm der Blutdruck auf ein Drittheil der früheren Höhe herabsank.

Ich selbst bemerkte bei der Einspritzung von Gaben des sclerotinsauren Natriums (0,025) in die vena jugularis oder in die vena dorsalis pedis stets ein primäres beträchtliches Absinken und nachher gleich Ansteigen bis zur früheren Höhe, und selbst darüber; schliesslich ging allerdings der Blutdruck wieder zur Norm zurück.

---

1) l. c. pg. 13 und f.
2) l. c. pg. 31 u. f.
3) l. c. pg. 32 u. f.
4) In nicht veröffentlichten Versuchen.

Wenn die in die Vene eingespritzte Gabe 0,05 grm und mehr war, so folgte gleich nach der Einspritzung Ansteigen des Blutdrucks, nachher erst Absinken und dann wieder Ansteigen. Die Höhe dieses zweiten Ansteigens bei Gaben von 0,05 grm war zuweilen höher, als die Höhe des Blutdrucks vor der Einspritzung; bei grösseren Gaben aber war sie immer kleiner. Je grössere Gaben ich anwendete, desto mehr fiel der Blutdruck ab und ein solches Absinken dauerte bis zum Tode des Thieres fort. Der Tod des Thieres erfolgte schon nach der Einspritzung von 1 grm, wenn die einzelnen Gaben ziemlich gross waren (0.2), und die einzelnen Einspritzungen rasch nach einander erfolgten.

Wenn man aber von kleineren Gaben zu den grossen allmählig überging, oder dieselbe kleine Gabe (0,05) während längerer Zeit einspritzte, so konnte man 3,5 grm einführen, ohne den Tod des Thieres hervorzurufen. Die allgemeine Erscheinung nach der Einspritzung von sclerotinsaurem Natrium ist also ein allmähliges Absinken des Blutdrucks, der nach kleineren Gaben vorübergehend und nach grösseren definitiv fällt.

Zum Beweise führe ich einige Versuche an:

Versuch I.

Weibliche Katze von 2000 grm Gewicht.

Zeit.	Bemerkungen.	Höhe des Blutdrucks in mm Hg.	Pulsfrequenz in 15 Sec.	Respiration in 15 Sec.
4h		217	60	24
4h 10min.	Vagus-Reizung bei 10 Rollenabstand.	217	45	36
4 „ 27 „	Einspritzung von sclerotinsaurem Natrium 0,3 : 6,0 unter die Bauchhaut.	213	63	36
4 „ 45 „	Vagus-Reizung bei 10 Rollenabstand.	170	39	38
5 „ 15 „		172	63	36
5 „ 17 „	Einspritzung von 0,3 : 6,0.	149	84	24
5 „ 30 „	Vagus-Reizung bei 10 Rollenabstand.	148	51	24
5 „ 45 „		149	64	24
6 „ 15 „		168	60	24
6 „ 17 „	Einspritzung von 0,3 : 6,0.	164	60	24
6 „ 20 „	Vagus-Reizung von 10 Rollenabstand.	153	36	36
6 „ 25 „	Der Versuch war abgebrochen.			

Versuch II.

Katze von 2050 grm Gewicht.

Zeit.	Bemerkungen.	Höhe des Blutdrucks in mm. Hg.	Pulsfrequenz in 15 Sec.	Respiration in 15 Sec.
4h 30min.		338	42	57
4 „ 32 „	Einspritzung von sclerotinsaurem Natrium, in v. jugularis dextra, 0,05 grm	249 338	51 48	45 48
4 „ 35 „	Einspritzung von 0,05 grm	204 363	51 48	42 46
4 „ 40 „	Nach jeder folgenden Einspritzung (von 0,05 grm) war ein solches Absinken und nachher Ansteigen des Blutdrucks zu bemerken, aber nach der Einspritzung von 0,3 grm im Ganzen, fiel der Blutdruck ohne ansteigendes Stadium ab.	365	51	51
4 „ 50 „	Nach der Einspritzung von 0,3 grm im Ganzen.	170 102 187	60 60 60	42 36 42
5 „ 25 „	Nach der Einspritzung von 0,6 grm im Ganzen.	161	60	33
5 „ 30 „	Nach der Einspritzung von 0,9 grm im Ganzen.	140	54	15
5 „ 35 „		150	42	24
6 „	Nach der Einspritzung von 1,5 grm im Ganzen.	153	57	15
6 „ 10 „		170	52	15
6 „ 15 „	Einspritzung von 0,05 grm	195 47 170	 60	 21
6 „ 30 „	Einspritzung von 0,05 grm	161 47 182	52 57	15 Athmung sehr oberflächlich, man kann sie nicht zählen.
6 „ 40 „	Nach der Einspritzung von 2,0 grm im Ganzen.	204	57	12
6 „ 43 „		204	57	12
7 „	Nach der Einspritzung von 3,0 grm im Ganzen.	178	57	9
7 „ 20 „		173	48	9
7 „ 35 „	Nach der Einspritzung von 3,5 grm im Ganzen. Weil die Canüle in art. carotis sich verstopft zeigte, wurde der Versuch abgebrochen.	173	60	9

Versuch III.

Weibliche Katze von 2200 grm Gewicht.

Zeit.	Bemerkungen.	Höhe des Blutdrucks in mm. Hg.	Pulsfrequenz in 15 Sec.	Respiration in 15 Sec.
2h 30min.		224	60	18
2 „ 32 „	Einspritzung von sclerotinsaurem Natrium 0,05 in v. jugularis dextra.	322	70	18
		157	30	8
		248	50	15
2 „ 35 „	Einspritzung von 0,05.	224	36	9
		294	40	12
2 „ 37 „		217	57	9
2 „ 40 „	Einspritzung von 0,05.	231	60	18
		161	60	48 sehr oberflächlich
		206	60	18
2 „ 41 „	Einspritzung von 0,05.	217	60	18
		161	54	24
		203	60	18
2 „ 42 „	Einspritzung von 0,2.	189	60	
		136	21	sehr oberflächlich, nicht zu zählen.
2 „ 43 „		168	58	18
2 „ 44 „	Einspritzung von 0,2.	175	58	30
		133	24	nicht zu zählen.
		154	48	9
2 „ 46 „	Einspritzung von 0,2 grm	154	48	14
		174	48	18
		143	48	15
2 „ 48 „	Einspritzung von 0,2 grm	161	30	0
		112	24	
		0	0	
2 „ 50 „	Die Katze bekam starke klonische Krämpfe in dem ganzen Körper und starb.			

Versuch IV.

Weibliche Katze von 1800 grm Gewicht.

Zeit.	Bemerkungen.	Höhe des Blutdrucks in mm. Hg.	Pulsfrequenz in 15 Sec.	Respiration in 15 Sec.
6h 27min.		211	57	12
	Vagus-Reizung bei 0 Rollenabstand.	162	24	18
6 „ 30 „	Einspritzung von sclerotinsaurem Natrium 0,025 in v. dorsalis pedis.	211 144 218	78	15
6 „ 40 „		213	72	14
6 „ 45 „	Einspritzung von 0,025.	151	69	12
		213	65	16
7 „	Während der letzten 15 Minuten wurden 6 Injectionen (0,025 pro dosi) gemacht. Das Absinken und Aufsteigen des Blutdruckes dauerte nach jeder Injection immer fort.			
7 „ 2 „		200	60	15
	Vagus-Reizung bei 0 Rollenabstand.	149	36	33
7 „ 25 „	Während dieser Zeit wurden wieder 4 Injectionen von 0,025 pro dosi gemacht. Also im ganzen, vom Anfang des Versuchs, wurden 0,3 grm eingespritzt.	193	60	9
7 „ 30 „		182	54	15
7 „ 32 „	Einspritzung von 0,05.	156	54	12
		165	57	12
7 „ 35 „	Einspritzung von 0,1 grm	126	54	9
	Vagus-Reizung bei 0 Rollenabstand.	97	12	21
7 „ 40 „		191	57	9
7 „ 42 „	Einspritzung von 0,1 grm	117	60	12
		182	57	9
7 „ 48 „	Einspritzung von 0,2 grm	195	60	10
		117	63	12
7 „ 50 „		182	54	12
7 „ 51 „	Einspritzung von 0,2 grm, also im Ganzen vom Anfang des Versuchs, an 0,95 grm	131 182	63 60	30 12
7 „ 55 „	Vagus-Reizung bei 0 Rollenabstand.	98	18	12
8 „	Der Versuch wurde abgebrochen.			

Die Wirkung auf die venösen Gefässe bei Warmblütern.

Dr. Vogt[1]) hat in der chirurgischen Klinik in Greifswald die Wirkung der subcutanen Einspritzungen des Ergotin, um die Varices des Oberschenkels zu heilen, mit sehr günstigen Erfolg versucht. Er markirte mit dem Höllensteinstifte genau die Grenzen des Varix und spritzte am centralen Ende desselben 0,06 Ergotin in das Unterhautzellgewebe ein. Zwei bis fünf Tage darauf wiederholte er die Einspritzung; es hatten sich bereits jetzt die Grenzen des Varix von der Marke entfernt, und nach Verlauf von acht Tagen endlich war von der Ectasie gar nichts mehr zu sehen, auch nichts mehr durch die schlaffe und der Palfation sehr zugängliche Haut hindurch zu fühlen, selbst nicht nach Verlauf der sechs Wochen, welche sich Patient noch in der Klinik befand. Während dieser Zeit wurde an dem zweiten Varix, welcher an der Aussenseite der Wade gelegen und von Haselnussgrösse war, ein gleiches Verfahren angewandt. Doch genügte bei ihm eine einmalige Einspritzung von 0,06. Nach acht Tagen war auch er vollkommen verschwunden.

Ich habe versucht, bei einer Katze zuerst künstlich Varices an den hinteren Füssen zu erzeugen, aber es gelang mir nicht, weil die Katze starb, bevor ich irgend eine Erscheinung der Venenerweiterung bemerkt hatte; desswegen spritzte ich, um die Wirkung der Sclerotinsäure auf die Venen überhaupt zu beobachten, unter die Haut des rechten Fusses eines Hundes neben die v. dorsalis pedis, während 12 Tagen 0,1 grm sclerotinsauren Natriums ein. Die Einspritzung rief immer ziemlich starke Schmerzen hervor, welche nach der Einspritzung $^1/_4$ bis $^1/_2$ Stunden dauerten, wie ich aus den Bewegungen des Thieres bemerken konnte. Den dreizehnten Tag wurden die Venae dorsales pedis an beiden Füssen freipräparirt und die Grösse ihres Volumens mit einander verglichen. Die beiden Venen hatten dasselbe Volumen, die rechte schien sogar ein wenig breiter zu sein, als die linke. Das Unterhautzellgewebe neben der rechten Vene hatte in Folge der letzten Einspritzungen eine hellbraune Farbe.

Aus diesem Versuche geht also hervor, dass eine ziemlich lange fortgesetzte Einspritzung des sclerotinsauren Natriums,

---

[1]) Berlin. klin. Wochensch. 1872. Nr. 10.

keinen Einfluss auf die Grösse des Volumens einer gesunden Vene ausübt. Erfahrungen aber über die Einwirkung der Sclerotinsäure selbst auf gesunde und varicös erweiterte Venen gehen mir vollständig ab.

Ueber die blutstillende Wirkung des Mutterkorns und der Sclerotinsäure.

Um die practisch beobachtete blutstillende Wirkung des Mutterkorns zu erklären, wurde der Einfluss dieses Mittels auf die Gefässe von Thieren aufs Genaueste studirt. Dieses Ziel, die Circulationsveränderungen zu beobachten, hatten eigentlich die meisten der neueren Forscher ins Auge gefasst und ich erwähne hier Briesemann[2]), Holmes[3]), Potel[4]), Eberty[5]), Rossbach[6]), Wernich[7]) und Köhler[8]). Unter den deutschen Autoren war Briesemann der erste, welcher bei subcutaner Einspritzung von Secalepräparaten Gefässverengerungen an den durchsichtigen Froschtheilen beschrieben hatte. Im Jahre 1870 folgten die Beobachtungen von Holmes, die unter Leitung von Vulpian angestellt wurden.

Holmes beobachtete an den Schwimmhäuten und an der Zunge der curarisirten Frösche kurze Zeit nach der subcutanen Einspritzung des Ergotin Bonjean eine beträchtliche Contraction der kleinsten Arterien, welcher meist auch eine Verengerung der Venen entsprach; die letztere mag auf eine Verminderung des Blutgehalts in Folge der Arterienverengerung zu beziehen sein.

Potel beobachtete nach der subcutanen Einspritzung der wässrigen Ergotinlösung (0,25) eine beträchtliche Verengerung des Arterienrohres und zugleich eine beträchtliche Verminderung der Anzahl der Contractionen des zuvor freigelegten Froschherzens.

---

1) Inaug.-Dissert. Rostock 1869.

2) Archiv der Physiologie 1870. pag. 384 ff.

3) Inaug.-Dissert. Greifswald 1873.

4) Inaug.-Dissert. Halle 1873.

5) Physikalisch-medicinische Gesellschaft in Würzburg. 14. Sitzung vom 4. Juli 1873.

6) Einige Versuchsreihen über das Mutterkorn. Berlin 1874.

7) Virchow's Archiv. Bd. 60.

Rossbach hat nach der subcutanen Einspritzung des Ecbolins und Ergotins gar keine Verengerung der Arterien beobachtet; dagegen zeigte sich namentlich bei Kaltblütern sehr deutlich eine stärkere Füllung des venösen Kreislaufes. Diejenigen Arterien, die Verfasser hinsichtlich ihrer Lumen-Grösse unter dem Mikroscope zu messen suchte [1]) sowie die Arterien des Augenhintergrundes bei Warmblütern, zeigten sich übereinstimmend auf Ergotin erweitert.

Wernich dagegen nahm die Arterien-Verengerung als hauptsächliche Wirkung des Mutterkorns an. Die Arterien-Verengerungen waren ihm das sicherste Zeichen eines wirksamen Präparates, und er zog hieraus Schlüsse auf die ganze Arzneiwirkung der Mutterkornextracte. Wernich brauchte einen selbstgefertigten Secale-Auszug und erhielt folgende Ergebnisse: „Der specifisch wirksame Bestandtheil des Mutterkorns übt auf den Tonus der Gefässe, besonders der Venen, einen primären Effect aus, welcher in einer Herabsetzung des Tonus besteht, so dass die Venen nach Ergotin-Vergiftung eine beträchtliche Erweiterung erfahren und das Blut sich in den grössten venösen Gefässen anhäuft. Die Betheiligung des arteriellen Gefässsystems ist eine secundäre. Die Arterien contrahiren sich nicht durch vermehrte Activität ihrer Muskelelemente, sondern sie erscheinen enger und auch sonst verändert, weil sie leer sind.

Zweifel behauptet, dass die Gefässverengerung der durchsichtigen Froschtheile keineswegs als eine typische Wirkung des Secale cornutum aufgefasst werden darf, sondern nur als eine Reflexwirkung des sensiblen Reizes, resp. des Schmerzes, welchen die Einspritzung dieser Stoffe verursacht. Er gründet diese Meinung auf die Thatsache, dass auch andere Stoffe, denen mit Bestimmtheit keine Blutstillung u. s. w. zuzuschreiben ist (ver-

---

1) Zum Belege führe ich einen seiner Versuche an:

Versuch I.

Frosch gut curarisirt (0,02 grm Curare).

Schwimmhaut unter dem Mikroscope ausgestreckt. 1 Arterie 8 Theilstriche Durchmesser.

Nach 0,06 Ergotin-Einspritzung, Erweiterung des Lumens auf 10 Theilstriche; nach Einspritzung von weiteren 0,06, Erweiterung auf 11 Theilstriche. Das Ergotin wurde unter die Rückenhaut gespritzt.

Seine Versuche an Warmblütern kommen später.

dünnte Salz- und Schwefelsäure-Lösungen, Glycerin, das mit dem gleichen Quantum Wasser verdünnt war, schwache Chlorkaliumlösungen u. a.) bei der Injection unter die Haut des Frosches, auffallende Verengerungen der Arterien hervorrufen.

Um die Ursache der Verengerung des Lumens der Arteriolen nach der Einspritzung des wässrigen Auszugs von secale cornutum zu erforschen, hatten Köhler[1]), Eberty[2]) und Vogt[3]) die Versuche an Fröschen und Kaninchen gemacht. Sie behaupten, dass das subcutan eingespritzte Ergotin Contraction der Gefässmuscularis bewirkt; diese Contraction werde durch Vermittelung des vasomotorischen Centrums ausgelöst, sei der Einfluss des letzteren ausgehalten, so sei die Wirkung des Ergotins auch paralysirt.

Ich habe meine Untersuchungen über das Verhalten der Arterien bei Sclerotinsäure-Einwirkung, an curarisirten und nicht curarisirten Fröschen gemacht. Die erhaltenen Ergebnisse sind in beiden Fällen identisch, nur dass bei den curarisirten Thieren die Caliberveränderung etwas später eintrat, als bei den nicht curarisirten.

Beobachtet wurden die kleinen Arterien der Schwimmhaut. Die letztere eignete sich zu diesen Untersuchungen am besten, da in der Zunge, wenn dieselbe stark hervorgezogen wird, der Kreislauf leicht stille steht. Um mich gegen Selbsttäuschung zu sichern, wurde bei den Versuchen die Caliberveränderung mit einem Ocularmikrometer gemessen. Die Sclerotinsäure wurde in Gaben zwischen 0,1—0,2 grm unter die Rückenhaut oder seitliche Bauchwand oder auf dem natürlichen Wege in den Magen eingespritzt.

Unmittelbar nach der subcutanen Einspritzung sieht man den Kreislauf in der Schwimmhaut des Frosches lebhafter werden. 1—4 Minuten nachher, werden die kleinen Arterien deutlich enger. Ich habe solche Verengerung in 27 Fällen aus 40 von meinen Versuchen bemerkt; in 13 sah ich keine Veränderung der Gefässe. 5 Mal beobachtete ich, dass die Arterien von 2 Theilstrichen des Ocularmikrometers (Vergröss. 140 Gundlach System 2, Ocular 3) sich bis zur Hälfte des Lumens und noch

---

1) l. c.
2) l. c.
3) Berliner klin. W. S. 1872. Nr. 10.

Verhalten der Verdauungsorgane.

Ueber die Einwirkung der Secalepräparate auf den Darmcanal, fand ich bei Haudelin,[1] Wernich,[2] Zweifel[3]) und Rossbach[4]) Angaben.

Haudelin beobachtete beim Hunde nach Einspritzung des Mutterkornauszuges eine Entzündung der Darmschleimhaut, welche zu zahlreichen Extravasaten führte, und der durch die Einspritzung putrider Substanzen erzeugten Enteriitis hämorrhagica in hohem Grade glich. Die in einem Falle bei der Section vorgefundenen umfangreichen Invaginationen scheinen dem Verfasser eine Anregung der peristaltischen Bewegungen höchst wahrscheinlich zu machen.

Wernich beobachtete nach der Einspritzung von 0,3 grm Ergotin in die v. jugularis dextra bei Kaninchen eine Verstärkung und Beschleunigung der Darmperistaltik, welche von einer venösen Einspritzung der Darmgefässe begleitet war. Zweifel beobachtete nach der Einspritzung der tödtlichen Gaben des Wernich'schen Extractes des Mutterkorns bei Katzen immer dünne Entleerungen.

Bei der Obduction sah er einmal viele Ekchymosen im Magen, während die Därme normal waren; im zweiten Falle fand er die Ekchymosen in der mittleren Partie des Dünndarms und eine aussergewöhnlich starke Röthung des ganzen Dickdarms.

Rossbach sah bei einem Kaninchen, nach der Einspritzung von 0,2 grm des Wenzel'schen Ecbolins in die v. jugularis, sehr heftige Darmbewegungen eintreten; die fortschreitenden Contractionen waren so stark, dass sie zum vollkommenen Verschwinden des Darmlumens führten. Die Mesenterialgefässe erschienen nicht verkleinert, sondern stark gefüllt; auch das Darmrohr war stark eingespritzt und nur die contrahirten Theile waren vollkommen blutleer und blass.

Besondere Versuche habe ich in dieser Beziehung nicht gemacht; allein ich beobachtete bei Versuchen an Warmblütern unter Anderem auch das Verhalten des Magens und des Darmkanals

---

1) l. c. S. 30.
2) l. c. S. 35.
3) l. c. S. 398 u. f.
4) In nicht veröffentlichten Versuchen.

und bekam folgende Ergebnisse: Zwischen den anderen Erscheinungen einer acuten Vergiftung mit Sclerotinsäure trat bei Katzen immer Erbrechen und Appetitlosigkeit ein. Bei Kaninchen, die bekanntlich nicht erbrechen können, habe ich nur die letztere Erscheinung beobachtet. Bei chronischer Vergiftung durch subcutane Einspritzung nicht grosser Sclerotingaben, trat nie Erbrechen und Appetitlosigkeit ein, wenigstens nicht während der Dauer meiner Versuche.

Die Speichelsecretion war bei acuter Vergiftung bei Katzen immer in geringem Grade vermehrt. Bei acuter Vergiftung durch Einspritzungen unter die Haut, trat immer Durchfall ein; bei chronischer, selbst kleiner (0,2), aber fortgesetzter Gaben ebenfalls.

Nach der Oeffnung der Bauchdecken zeigte der Darm während und nach der Einspritzung der Sclerotinsäure in die v. jugularis, immer eine vermehrte Darmperistaltik, welche von Erblassung der Darmgefässe begleitet war.

Bei der Section der Thiere, welche durch grosse Gaben der Sclerotinsäure getödtet waren, fand ich die Magen- und Darmschleimhaut immer ganz blass. Die Gefässe der Serosa dagegen waren sehr blutreich.

Einfluss auf die Nieren und Harnausscheidung.

Was diese Frage anbetrifft, so konnte ich fast keine Angaben in der Literatur finden.

Bei meinen Versuchen an Warmblütern richtete ich deshalb mein Augenmerk auf die Harnsecretion und die chemischen Eigenschaften desselben, konnte aber in dieser Beziehung nichts abnormes beobachten.

Die Tagesmenge und das specifische Gewicht des Harns, schwankte in normalen Gränzen.

Eiweiss und Zucker traten nie auf.

Die Harnblase wurde bei allen Sectionen nach einer acuten Vergiftung mit Sclerotinsäure sehr stark gefüllt vorgefunden.

Verhalten der Haut.

Dragendorff und Podwisotzky beobachteten bei Fröschen nach subcutaner Application der Sclerotinsäure, innerhalb einiger Stunden eine von eigenthümlicher Anschwellung der Haut begleitete, fast vollständige Lähmung.

mehr zusammenzogen, in anderen Fällen die Zusammenziehung nicht so bedeutend, aber auch ganz deutlich ausgedrückt war. Die Zusammenziehung dauerte gewöhnlich 5 bis 12 Minuten fort und nachher wurde das Lumen der Arterien wieder normal.

Nach der Einführung der entsprechenden Gaben von Sclerotinsäure und sclerotinsaurem Natrium in den Magen des Frosches, konnte ich dagegen gar keine Verengerung des Arterienrohres beobachten, selbst wenn ich die Beobachtung 30 Minuten bis 1 Stunde nach der Einspritzung fortsetzte.

Wenn ich wie Zweifel, unter die Bauchhaut verdünnte Schwefelsäurelösungen (4 Tropfen der gewöhnlichen verdünnten Schwefelsäure auf 10 grm Wasser) oder Glycerin, das mit dem gleichen Quantum Wasser verdünnt war, einspritzte, so bekam ich auch ziemlich beträchtliche Verengerung des Arterienrohres (in 4 Fällen aus 6 Versuchen), ferner auch eine rasch vorübergehende Verengerung der Arterien nach einem einfachen Nadelstich, den ich statt der Einspritzung machte. An enthirnten Fröschen konnte ich durch gar keinen der genannten Stoffe Verengerung der Arterien hervorrufen. Ich schliesse mich für Kaltblüter daher der Meinung Zweifel's an, dass die Verengerung der durchsichtigen Froschtheile keineswegs eine specifische Wirkung des Mutterkorns, bzw. der Sclerotinsäure ist, sondern nur eine Reflexwirkung des Schmerzes, den die Injection dieses Stoffes auf die vasomotorischen Centren verursacht. Was das Verhalten der Gefässe bei Warmblütern nach der Einspritzung von Secalepräparaten anbetrifft, so habe ich selbst in dieser Beziehung mit Sclerotinsäure keine Versuche gemacht. Rossbach aber hat, wie ich schon früher erwähnt habe, die Einwirkung des Ergotin (Bonjean) auf die Ohr-Choroideal- und Retinagefässe des Kaninchens beobachtet und fand sie immer auf Ergotin erweitert.

Diese seine Versuche wurden bis jetzt noch nicht veröffentlicht und bekam ich seine Erlaubniss, dieselben zu publiciren.

Versuch I.

Kräftiges, weisses Kaninchen. Der präparirte linke Sympathicus zeigt auf electrische Reize starke Reaction, indem eine sehr starke Pupillenerweiterung eintritt. Das oberste Halsganglion des Sympathicus wird mit einem Stück des Nerven herausgerissen, die Wunde zugenäht und das Thier dann losgebunden. Das rechte Ohr zeigt bei allerdings nicht sehr sorgfältiger Messung 35,8° C., das linke 36,0° C. Die Gefässe des linken Ohres zeigen bedeutende Erweiterung. Die

rechte Pupille misst 6,5 mm, die linke 6,25 mm. Die Choroidealgefässe auf der rechten Seite sind bedeutend weiter und stärker gefüllt, die Intervascularräume deutlicher markirt, als auf der linken Seite.

4 h 35min.	1. Injection von 0,11 grm Ergotin Bonjean (neu) gleich anschliessend 2. Injection von 0,11 grm Ergotin.
4 „ 40 „	3. Injection von 0,11 grm Ergotin Bonjean.
4 „ 44 „	Bis jetzt zeigen sich weder Schmerzensäusserungen noch sonst irgend etwas erhebliches. Jedoch ist eine Verengerung der Ohrgefässe bis jetzt entschieden nicht eingetreten.
5 „ — „	Die Choroideal- und Retinagefässe sind ganz gleich gefüllt, so dass also eine Erweiterung der betreffenden Gefässe der linken Seite nach der Injection eingetreten ist.
5 „ 3 „	Eine Verengerung der Ohrarterien ist auch jetzt nicht eingetreten.
5 „ 4 „	Die Pupille links deutlich enger als rechts.
5 „ 6 „	4. Injection von 0,11 grm Ergotin Bonjean. Das Thier zeigt in seinem ganzen Wesen noch nichts Auffallendes.
5 „ 7 „	5. Injection von 0,11 grm Ergotin Bonjean.
5 „ 12 „	Die Choroideal- und Retinagefässe noch immer gleich gefüllt.
5 „ 16 „	Die Choroideal- und Retinagefässe noch immer gleich gefüllt.
5 „ 18 „	6. Injection von 0,11 Erg. B.
5 „ 24 „	Das Thier befindet sich fortwährend wohl und zeigt nichts Besonderes.
5 „ 45 „	Das Thier ist noch immer normal.
5 „ 52 „	7. Injection von Erg. B.
7 „ 15 „	Das Thier ist fortdauernd munter.

Wie während des ganzen Versuches, so sind auch jetzt noch die Ohrgefässe links stärker, rechts weniger stark gefüllt.

Aus vorstehenden Versuchen geht hervor, dass auch wir durch das Experiment Anhaltspuncte gewinnen konnten, um die von den Practikern beobachtete blutstillende Wirkung der Secalepräparate zu erklären; die beobachtete Stillung von Lungenblutungen würde sich nach unsern Versuchen aus dem durch das Mutterkorn bedingten Sinken des Blutdrucks und der Schwächung der Herzthätigkeit erklären lassen; die Stillung von Darmblutungen, namentlich Uterusblutungen aus der durch das Mutterkorn eintretenden Anämie dieser Organe in Folge Arterienverengerung.

Die früheren Beobachter, welche ihre Versuche mit anderen Mutterkornpräparaten an Kaltblütern machten, sprechen von einer solchen Hautanschwellung nicht.

Ich meinerseits habe in allen meinen sehr zahlreichen Versuchen an Kaltblütern, nicht ein einziges Mal eine solche Hauterscheinung constatiren können. Bei allen Versuchen blieb die Haut der Frösche ohne Veränderung.

Bei Warmblütern, Katzen und Hunden, beobachtete ich in meinen chronischen Vergiftungsversuchen ausser der Gangraen, welche immer an derjenigen Stelle entstand, welche am meisten mechanischen Eingriffen unterworfen waren, noch das Auftreten schwarzer Pigmentflecken an den Fussballen und Zehen. Die Pigmentirung begann immer schon am 3. und 4. Tage nach Beginn der Einspritzung. Die pigmentirten Stellen waren nicht gefühllos.

Die mikroskopische Untersuchung solcher Flecke hat gezeigt, dass die schwarze Farbe derselben bedingt ist durch das örtliche Zusammenhäufen des schwarzen Pigments, grossentheils im Rete Malpighii, zum Theil auch in der Epidermis. An einem Präparate sah ich mikroskopisch kleine Extravasate, die in einer Papille entstanden waren. In anderen Beziehungen stellte der untersuchte Ort nichts abnormes dar.

Wirkung auf den Uterus.

Von den älteren Beobachtern hat Dietz [1] (1832) über die Wirkungen des Mutterkorns an trächtigen Hunden und Kaninchen experimentirt und gefunden, dass das Mutterkorn die schwangere Gebärmutter erregt und dass bei mässigen Gaben (15,0 grm) die Geburt ohne Schaden für die Mutter und die Jungen erfolgt. Nach stärkeren Gaben aber von Mutterkorn in Substanz fand er die Gebärmutter in einen entzündlichen Zustand versetzt, die Geburt gehemmt und den Tod der Mutter und der Jungen herbeigeführt.

Dagegen stellt Wright [2] auf Grund von 15 an trächtigen Hunden gemachten Experimenten jeden Einfluss auf die Gebärmutter in Abrede.

---

[1]) Dietz: Versuche über die Wirkungen des Mutterkorns auf den thierischen Organismus.

[2]) Schmidt's Jahrbücher. Bd. 28. S. 151.

Schroff[1]) hat von 6,0 grm des gepulverten Mutterkorns bei einem trächtigen Kaninchen keinen Einfluss, dagegen durch 1 grm des Ergotin Bonjean bei einem trächtigen Kaninchen am andern Tage Abortus von 4 zwar lebenden, aber unreifen Embryonen eintreten sehen.

Wernich[2]) beobachtete nach der Einspritzung von 0,03 grm seines (?) Ergotin in die Vene des linken Oberschenkels bei Kaninchen, und nach 0,45 grm bei Katzen, sehr langsame Uteruscontractionen, die von oben nach unten fortschritten und nur einige Secunden anhielten. Er sagt aber selbst, dass diese Versuche wegen der nicht sehr grossen Energie der Bewegungen, nur mit Vorsicht verwerthet werden dürfen. Was noch in Bezug auf sie die grösste Sicherheit gewährt, ist die zur Genüge feststehende und auch besonders von Oser und Schlesinger[3]) hervorgehobene Thatsache, dass am nicht begatteten Kaninchen spontane Bewegungen des Uterus eher zu den Seltenheiten, als zu den häufigeren Vorkommnissen gehören. Nach der Beobachtung, dass der Uterus immer erst während, oder nach der durch Ergotin bewirkten Zusammenziehung (nie vor derselben) ein blasseres Colorit annahm, meint Wernich, dass diese Zusammenziehungen nach Ergotin wahrscheinlich verursacht seien durch anämische Reizung der im Gehirn oder hoch im Rückenmark gelegenen Bewegungscentren des Uterus. Um die Wahrscheinlichkeit dieser Meinung zu prüfen, schnitt er vor der Einspritzung das Rückenmark zwischen dem 3. und 7. Rückenwirbel durch, und konnte Bewegungen am Uterus nicht bemerken.

Rossbach[4]) hat die Bewegungen des nicht schwangeren Uterus bei Thieren auf Ergotin Bonjean und Ecbolin nie wesentlich verstärkt gesehen.

Boreischa[5]) behauptet, dass Bewegungen des Uterus bei Kaninchen und Hunden nach Mutterkorn auch ohne Theilnahme des centralen Nervensystems eintreten können. Er zerstörte alle Verbindungen der Nerven mit dem Uterus und beobachtete die Bewegungen des Uterus nach der Einführung des Ergotin in

1) Pharmakologie. Wien 1868, pag. 574.
2) l. c. pag. 35.
3) Wien, medic. Jahrb. 1872.
4) Physik.-medic. Gesellschaft in Würzburg. 14. Sitzung vom 4. Juli 1877.
5) l. c. S. 61.

gewissen Gaben. Um die Möglichkeit der Bewegungen in diesem Falle vom Gefässcentrum zu beseitigen, hatte er die Verbindung mit der Medulla oblongata zerstört und trotzdem doch Contractionen beobachtet. Desswegen meint er, dass das Mutterkorn die in der Gebärmutter selbst befindlichen motorischen Elemente reizt.

Dieser kurze Ueberblick der Literatur zeigt, dass man über die Wirkung des Mutterkorns auf den Uterus noch keine feststehenden Thatsachen erhalten hat. Die Ursache liegt nach meiner Meinung in der grossen Schwierigkeit der betreffenden Versuche. Die Versuchsthiere, an welchen Untersuchungen über Uterusbewegungen gemacht werden können, haben, wie ich selbst durch Beobachtung festgestellt habe, einen sehr verschieden reagirenden Uterus. Ausserdem kann zuweilen jedes Experiment vereitelt, oder doch in seinen Ergebnissen völlig werthlos werden durch die bei Experimenten an Organen mit glatten Muskelfasern mit Recht gefürchteten spontanen Bewegungen.

W. Schlesinger sagt in seiner Arbeit über „Reflexbewegungen des Uterus", „dass in dieser Beziehung namentlich der schwangere Uterus es ist, welcher durch die beinahe fortwährenden spontanen Bewegungen für das Experiment als ungeeignet erklärt werden muss." Schlesinger stellt dann an den zu Experimenten benutzbaren Uterus die Anforderung, dass er flach, bandartig, von rosarother Farbe sei und empfiehlt diejenigen Kaninchen, welche noch jung, doch bereits die geschlechtliche Reife erlangt haben, aber nicht concipirt haben dürfen. Wernich[1]) konnte auch nur bei Thieren der beschriebenen Art Veränderungen am Uterus durch starke Ergotineinspritzungen erzielen.

Scherschewsky und Cyon[2]) in ihrer Arbeit „über die Innervation der Gebärmutter" wählten für ihre Versuche nur geschlechtsreife Hunde und Kaninchen, die wo möglich schon geboren hatten oder am Anfang der Schwangerschaft waren. Die jungen Thiere mit unentwickeltem Uterus taugen nach genannten Autoren für die Versuche nicht, weil ihr Uterus nicht auf Reizung reagirt. Scherschewsky behauptet weiter, dass die Be-

---

1) l. c. pag. 74.

2) Die Arbeiten, welche im Laboratorium von Prof. Cyon im Jahre 1873 gemacht wurden. St. Petersburg 1874 in Pflüger's Archiv Bd. VIII. 1874 pg. 349.

wegungen eines trächtigen Uterus gleich nach der Blosslegung desselben sehr stark sind und erst allmählig erschlaffen nach 3 bis 5 Minuten; nach dem Ablaufe dieser Zeit aber liegt der Uterus regungslos da, wenn man ihn nicht berührt. Ich selbst fand folgende Thatsachen bei normalen, nicht vergifteten Thieren: die nicht trächtige Gebärmutter von Kaninchen zeigte trotz der erregenden Einwirkung der Luft und der Verdunstung keine Spur von Bewegungen, während die trächtigen Gebärmütter derselben Thiere in hastige peristaltische Bewegungen, die wenigstens 40 Minuten (von der Eröffnung der Bauchhöhle an gerechnet) andauern; nach 40 Minuten trat wieder Ruhe ein und nur zeitweise traten später noch schwache Contractionen auf. Dagegen zeigte bei Katzen weder die trächtige, noch die nichtträchtige Gebärmutter Contractionen, auch nicht nach Eröffnung der Bauchhöhle; selbst directe electrische Reize bewirkten nur sehr schwache Contractionen.

Es ist noch ein weiterer Umstand für Uterusbeobachtungen zu constatiren. Die Beobachtung der Bewegungen des Darms und des Uterus erheischt nothwendig die Eröffnung der Bauchhöhle. Diese Eröffnung zieht störende Folgen nach sich, nämlich das Eintrocknen und die Abkühlung, welcher Umstand die Reinheit der Beobachtung im höchsten Grade trübt. Sanders-Ezn[1]) versuchte diesen Uebelständen dadurch abzuhelfen, dass er die entblössten Därme während der ganzen Versuchsdauer unter eine schwache Kochsalzlösung von 38° C. tauchte. Er versenkte das am Brett befestigte Kaninchen ganz oder nur theilweise in einen mit schwacher Kochsalzlösung gefüllten Kasten; bei vollständiger Versenkung wurde durch den Einsatz einer Trachearöhre für das ungehinderte Athmen gesorgt. Ein solches Thier aber kann man gewiss nicht als ein gesundes betrachten.

Dieses Untertauchen des Thieres während einiger Stunden muss sowohl auf sein Gefäss- als auch auf sein Nervensystem von ganz eingreifendem Einflusse sein, und, wie der Verfasser selbst mittheilt und auch Rossbach erfahren hat, vertragen es die Thiere nur einige Stunden. Cyon[2]) schlägt vor, die schützende Wirkung der erwärmten Kochsalzlösung ($^1/_2$ ^{0}) ohne diese schäd-

[1]) Cyon: Methodik der physiologischen Experimente und Vivisectionen. Giessen 1876. pg. 307.

[2]) l. c. pg. 308.

lichen Folgen zu benützen, indem man statt das ganze Thier nur die Därme mit der Kochsalzlösung in Berührung bringt. Nachdem die Bauchwände in der Linea alba vom Proc. xiphoideus bis zur Symphysis ossium pubis aufgeschnitten wurden, zieht man durch die beiden Wundränder je zwei Fäden durch und hebt sie mittelst derselben empor; dasselbe macht man mit den beiden Wundwinkeln. Auf diese Weise kommen die Därme in eine Art Mulde zu liegen und man kann sie beliebig mit einer ganz flachen Schicht der erwähnten Lösung bedecken. Als eine noch bessere neue Methode hat mir Prof. Rossbach vorgeschlagen, nach der Eröffnung der Bauchhöhle die Zwischenräume der Bauchorgane mit warmer Kochsalzlösung (0,6%, 4°, 22° C.) zu füllen und nachher in die Oeffnung der Bauchwand eine erwärmte Glasplatte einzuführen, um die Bewegungen der Unterleibsorgane möglichst lange in normaler Bedingung ohne Verdunstung und Abkühlung zu beobachten.

Eine solche Vorbereitung des Versuches schützt, wie ich aus einer Reihe von Versuchen ersah, die Bauchorgane vorm Eintrocknen und vor Abkühlung ziemlich lange Zeit, wenigstens 2, 3 Stunden, so dass man die Uterus- und Darmbewegungen ganz gut beobachten kann, und dürfte desshalb diese Rossbach'sche Methode für alle Beobachtungen der Darm- und Uterusbewegungen am meisten zu empfehlen sein.

Meine Versuche habe ich an jungen, geschlechtsreifen, aber nicht begatteten Kaninchen gemacht. Das Thier wurde leicht curarisirt, nur um die willkürlichen Bewegungen zu beseitigen, und tracheotomirt. Nachher wurde die Bauchhöhle eröffnet und die oben beschriebene Vorbereitung des Versuches gemacht.

Darauf beobachtete ich während 15 Minuten den Uterus und die Darmbewegungen. Wenn der Uterus während dieser Zeit ganz ruhig blieb, wurde das sclerotinsaure Natrium in die v. jugularis dextra eingespritzt. In allen meinen Versuchen (6) beobachtete ich, wenn die Gabe des eingespritzten sclerotinsauren Natriums nicht kleiner als 0,2 grm war, gleich nach der Einspritzung eine starke Erblassung des Uterus, nach welcher starke Contractionen desselben in der Scheide eintraten.

Es zog sich hiebei der ganze Uterus zusammen, und ausserdem bildeten sich mehrere örtliche Einschnürungen in den Hörnern. Diese Zusammenziehungen dauerten 2—3 Minuten fort

und während dieser Zeit blieb der ganze Uterus todt blass, nachher wurde er ruhig und bekam eine hellrothe Farbe, die aber blasser, als vor dem Versuche war. Auch der Darm wurde stets blass und die Bewegungen desselben nach der Einspritzung immer stärker; die Wiederholung hatte immer denselben Erfolg.

Versuch I.

Ausgewachsenes Kaninchen, auf den Rücken aufgebunden, tracheotomirt, curarisirt.

5 h 50 min. Nach der Eröffnung der Bauchhöhle zeigte der Uterus ein geflecktes Aussehen; hellrothe Stellen wechseln mit blassen ab; er ist vollständig ruhig. Starke Darmbewegung, besonders der Dünn-Därme. Die Blase ist gefüllt, ihre Gefässe sind blutreich.

6 „ 5 „ Die Farbe des Uterus ist dieselbe geblieben. Uterus war während 15 Minuten ganz ruhig. Die Darmbewegung dauert immer fort.

6 „ 20 „ Einspritzung in v. jugularis dextra 0,2 sclerotinsauren Natriums. Uterus ist plötzlich ganz blass geworden, blieb aber ruhig.

6 „ 22 „ Ziemlich starke Bewegungen im ganzen Uterus und Scheide-Bewegung dauerte mit derselben Kraft $3^1/_2$ Minuten. Darnach ist wieder vollkommene Ruhe eingetreten. Während der Zusammenziehung war der Uterus ganz blass, aber mit Sistirung derselben bekam er seine hellrothe Farbe wieder. Die Darmbewegung ist stärker nach der Einspritzung geworden.

6 „ 28 „ Entleerung der Blase.

6 „ 32 „ Einspritzung von sclerotinsaurem Natrium 0,2 in v. jugularis dextra. In den 14 Secunden das Erbleichen und ziemlich starke Uterus- und der Scheidebewegung, die von den Hörnern anfing und nachher auf den ganzen Uterus sich verbreitete. Die Bewegung dauerte 4 Minuten und nachher wurde der Uterus wieder ruhig und bekam seine frühere hellrothe Farbe.

6 „ 40 „ Einspritzung von sclerotinsaurem Natrium 0,2 in v. jugularis dextra. In 10 Secunden trat Erbleichen und allgemeine Uteruscontraction und der Scheide ein, die 5 Minuten dauerte. Nachher ist der Uterus wieder ruhig, aber es blieb ein leichtes Erblassen seines Colorits noch einige Zeit zurück.

6 „ 50 „ Der Versuch wurde abgebrochen, das Kaninchen wurde getödtet.

Versuch II.

Kaninchen, tracheotomirt, curarisirt. Bei der Eröffnung der Bauchhöhle ist der Uterus hellroth, ruhig. Träge Darmbewegungen.

4 h 10 min. Aussetzung der künstlichen Athmung. Nach 4 Secunden Beginn einiger Bewegungen an den Hörnern. Nach weiteren 2 Secunden ist die Contraction des Uterus eine allgemeine und der Uterus ist ganz blass geworden Nach Wiedereinleitung der Ventilation wird der Uterus wieder hellroth und vollkommen ruhig.

4 „ 15 „ Zweite Sistirung der Athmung rief wieder starke Contractionen und blaue Farbe des Uterus hervor.

4 h 18min.	Der Uterus ist hellroth und vollständig ruhig.
4 „ 20 „	Einspritzung in die v. jugularis dextra von sclerotinsaurem Natrium 0,2 grm. Gleich nach der Einspritzung wurde der Uterus todt blass und nach 30 Secunden traten starke Uteruscontractionen ein, die von der Scheide anfingen und sich verbreiteten auf den ganzen Uterus. Nachher blieb der Uterus während weiterer 60 Secunden in tonischer Zusammenziehung und ganz blass; alsdann sind wieder die allgemeinen Contractionen des Uterus aufgetreten und dauerten noch 2 Minuten. Die Darmbewegungen seit der Einspritzung sind viel stärker geworden.
4 „ 24 „	Der Uterus ist ganz ruhig, aber ein leichtes Erblassen seines Colorits ist zurückgeblieben.
4 „ 25 „	Entleerung der Blase. Die Därme bewegen sich wie früher.
4 „ 30 „	Der Uterus ist ruhig, aber die schwachen Bewegungen sind in der Scheide zu bemerken.
4 „ 40 „	Der Uterus ist blassroth und vollständig ruhig.
4 „ 50 „	Einspritzung von sclerotinsaurem Natrium 0,2 grm. in v. jugularis dextra. Gleich nach der Einspritzung ist der Uterus ganz blass geworden und beginnt sehr stark sich zu contrahiren Die Contractionen dauerten 9 Minuten und nachher ist der Uterus wieder ruhig geworden und bekam seine blassrothe Farbe.
5 „ 20 „	Einspritzung von 0,2 grm. sclerotinsaurem Natrium mit demselben Erfolg.

Das Thier ist unterdessen sehr matt geworden und wird durch Ausschneiden des Herzens getödtet. Während des Verblutens ist der Uterus ganz blass geworden und treten nachher auch schwache, nur einige Secunden dauernde Uteruscontractionen ein.

In zwei Fällen hatte ich vor der Einspritzung die Sistirung der künstlichen Athmung gemacht. Nach Aussetzung derselben tritt eine Erblassung und allgemeine Uteruscontraction in der 2.—4. Secunde ein. Nach Wiedereinleitung der Ventilation wurde der Uterus wieder vollständig ruhig.

Wir sehen also, dass die Einspritzung von Sclerotinsäure und die Aussetzung der künstlichen Athmung auf den Uterus gleiche Wirkung ausüben, d. h. zuerst Erbleichen und nachher starke Contractionen.

Wernich[1]) hat auch ein blasseres Colorit des Uterus während oder nach der Zusammenziehung (nie vor derselben) nach Ergotinwirkung beobachtet, und erklärt diese Thatsache durch anämische Reizung der im Gehirn oder hoch im Rückenmark gelegenen Bewegungscentren des Uterus.

---

[1]) l. c. pg. 37.

Die Untersuchungen von Oser, Schlesinger[1]) und Scherschewsky[2]) bewiesen, dass die Uteruscontractionen nach der Aussetzung der künstlichen Athmung ihren Ursprung in der Reizung (durch die Kohlensäure) des vasomotorischen Centrums in der Medulla oblongata haben, weil nach der Abtrennung desselben jede Uterusbewegung, nach der Aussetzung der Athmung ausblieb. Die Erscheinungen beim Uterus nach der Einspritzung von Sclerotinsäure wird identisch derjenigen, welche man nach der Aussetzung der Athmung beobachtet; dem zu Folge, hatte ich um zu prüfen ob die Ursache in beiden Fällen dieselbe ist, vor der Einspritzung von sclerotinsaurem Natrium bei Kaninchen das Halsmark zwischen Hinterhaupt und Atlas durchtrennt und hienach ebenfalls gefunden, dass in diesen Fällen die Einspritzung des sclerotinsauren Natriums in die v. jugularis keine Uterusbewegung mehr hervorruft. Der Uterus blieb blass-hell roth und vollständig ruhig nach dem Versuche, wie er auch vor dem Versuche war.

Nach diesen Thatsachen und auch nach der Beobachtung, dass der Uterus vor und während der Zusammenziehung nach Sclerotinsäurevergiftung ein blasseres Colorit annahm, schliesse ich, dass diese Zusammenziehungen nach Sclerotinsäurevergiftung nicht Folge einer directen Wirkung dieses Stoffes auf die glatten Muskelfasern des Uterus sind, sondern in Folge einer Reizung der vasomotorischen Centren und der dadurch bedingten Anaemie des Uterus eintreten.

Versuch I.

Kaninchen von 1200 grm Gewicht, tracheotomirt.

3h 10min. Das Rückenmark wird zwischen Hinterhaupt und Atlas durchschnitten. Nach der Eröffnung der Bauchhöhle wird der Uterus ruhig, blass-hell-roth. Die Darmbewegungen sind nicht zu bemerken.

3h 12min. Einspritzung von sclerotinsaurem Natrium (0,2) in die v. jugularis dextra. Ziemlich starke Darmbewegungen. Der Uterus ist vollständig ruhig, die Farbe desselben ist die nämliche geblieben.

Während der folgenden 10 Minuten wird die Einspritzung von sclerotinsaurem Natrium (0,2 grm) noch zweimal wiederholt, hat aber keine Veränderung des Uterus hervorgerufen.

Derselbe Erfolg zeigte sich auch in dem zweiten von mir angestellten Versuche.

---

1) l. c. pg. 82.
2) l. c. pg. 39.

Ueber die chronische Vergiftung mit Sclerotinsäure.

Schon viel früher als die heilsamen Eigenschaften des Mutterkorns bekannt waren, wussten die Aerzte, dass der lange fortgesetzte Gebrauch desselben den Organismus angreift. In allen Epidemien der sogenannten Kriebelkrankheit, die im Mittelalter und selbst in neuerer Zeit in Frankreich[1]) und Deutschland beobachtet und auch unter den Namen Ergotismus raphania, Ignis sacer, Mal de Sologne u. s. w. beschrieben wurde, ist das Mutterkorn von einzelnen Aerzten (Salerno, Tessiet, Dietz u. a.) für die hauptsächlichste Ursache derselben angesehen worden. Salerne[2]) (1754) und Schleger[3]) (1778) konnten bei ihren Versuchen mit dem Mutterkorn an verschiedenen Thieren fast alle Erscheinungen des sogenannten brandigen und convulsivischen Ergotismus hervorrufen.

Nach Salerne's Versuch starben einem Schwein nach längerem Gebrauch von Mutterkorn alle vier Füsse und beide Ohren brandig ab. Auch die gastrischen Symptome, welche bei der Kriebelkrankheit immer vorhanden sind, stellten sich bei den Versuchen mit Mutterkorn ein. Bei der Obduction der vergifteten Thiere sah Salerne das Gekröse, den Dünn- und Leer-Darm entzündet; der scharfe Rand der Leber zeigte livide Flecken. Andere Versuche, welche dieselben Schriftsteller sowie Read[4]) und Tessier[5]) anstellten, lieferten ähnliche Resultate. Die Thiere starben mit Zeichen von Brand am Schwanze, an den Ohren, den Füssen u. s. w., und an Leber und den Därmen fand man gangränöse Flecken. Auch nach Willebrand[6]) lässt sich die Entstehung von Brand der Extremitäten nach Gebrauch von Secale corn. durch Versuche an Thieren, die dasselbe längere Zeit erhalten, darthun, und auf mechanische Weise erklären.

Dietz[7]) sah bei den mit Mutterkorn gefütterten Thieren (Hunden und Kaninchen) Speichelfluss, Erbrechen, Erweiterung

---

1) Eine ausführliche Beschreibung solcher Epidemien in Frankreich kann man bei Leteurtre Documents pour servir à l'histoire du siegle érgoté. Paris 1871, finden.

2) Orfila, Allgemeine Toxikologie. Leipzig 1839. Bd. II. pg. 338.

3) Dietz, Versuche über die Wirkungen des Mutterkorns. Tübingen 1832.

4) Read, Traité du siegle ergoté. Strasbourg 1771.

5) Mémoires de la societé royale de medec. 1777 u. 1778.

6) Schmidt's Jahrb. Bd. 108 pg. 299.

7) Schmidt's Jahrb. Bd. 28 pg. 151.

der Pupille, Beschleunigung der Respiration und des Herzschlags, Zittern des Körpers, taumelnden Gang, halbe Lähmung der Extremitäten, besonders der hinteren; bald Diarrhöe, bald hitzige Oeffnung, vermehrte Gasbildung im Darmkanal, zurückbleibende Mattigkeit und Schläfrigkeit mit starkem Durst, aber geringer Fresslust. Der Tod erfolgte nach dem Genuss von im Ganzen 720—2070 grm entweder in einem Anfalle von Convulsionen oder unter allmählig zunehmender allgemeiner Schwäche. Gangrän trat bei Vögeln an Schnabel, Kamm und Flügeln nach 30—90 grm ein. Bei der Section solcher Thiere fand Dietz folgendes: Ansammlung des Blutes auf der venösen Seite des Kreislaufs, das Blut war schwarz und nicht geronnen. Die Lungen waren zuweilen blutreich, aber grösstentheils normal. Leber und Milz blutreich, Entzündung und Brand an verschiedenen Theilen des Darmrohrs. Die Gallenblase mit Galle angefüllt, die Harnblase ganz entleert. Nervensystem normal.

Wright[2]) sah bei Hunden, denen er täglich 30 grm Mutterkorn in Substanz beibrachte, in der ersten Woche nach jeder Gabe ein heftiges Zittern, fast wie Convulsionen. Die Pupillen waren meist nach 5 Minuten erweitert, nach einer halben Stunde oft zusammengezogen. Das Herz schlug in der Regel 20 Minuten verstärkt, dann schwach. Fast nach jeder Dose Trägheit und Schwäche in den Hinterfüssen. Die letzte Zeit vor dem Tode, der in der 7.—9. Woche erfolgte, war der Athem schwer, die Nase sonderte eiterige Materie aus; man bemerkte beständiges Zittern; Verstopfung wechselte mit Durchfall und Tenesmus. Der Tod trat unter Gefühllosigkeit und unwillkührlichem Uriniren ein. Die Sectionsergebnisse waren dieselben, wie bei Versuchen von Dietz, nur waren in beiden Fällen von Wright die Lungen sehr dunkel und in grosser Ansdehnung mit Tuberkeln besetzt.

M. Parolle gab 1840 einer Mauleselin das pulverisirte Mutterkorn mit Honig während 6 Tagen in progressiven Gaben von 20 bis 64 grm täglich, und beobachtete beschwerliche Respiration, Erschlaffung der Herzthätigkeit, Appetitlosigkeit, Zittern des Körpers und allgemeine Schwäche. Den sechsten Tag nach dem Genuss von 284 grm, war das Thier sehr schwach,

---

1) Schmidt's Jahrb. Bd. 28 s.

apathisch, fast gefühllos und wurde getödtet. Parolla hat auch Versuche an Sperlingen, Tauben und Hühnern gemacht und bekam dieselben Ergebnisse. Endlich hatte er selbst das Mittel genommen und auch einem 24-jährigen Manne 0,15 grm des Mutterkorns gegeben und beobachtete die Verlangsamung der Puls- und Respirationsfrequenz, Erweiterung der Pupille, blasses Gesicht, Appetitlosigkeit, Zittern des Körpers und allgemeine Schwäche.

Ausserdem haben Dr. Millet[1]) (1851) und Bonjean[2]) an Thieren, und Dr. Uberti de Brescia[3]) (1841) an Menschen ähnliche Versuche gemacht und dieselben Ergebnisse erhalten. —

Barrier[4]) beobachtete zu Lyon 1852—1855 eine epidemische Vergiftung durch Mutterkorn mit Gangrän. Die Gangrän trat vorzugsweise in solchen Körpertheilen auf, die von der Nerven- und Blut-Centren am entlegensten sind, wie an den Händen und Füssen. Barrier hat an den gangränösen Extremitäten deutliche Spuren von Entzündung der Arterien gefunden und hält den Ergotismus für eine Blutkrankheit, der Arteriitis folgt.

Nach Nadatzky und Ravitsch[5]) finden sich bei acuter Vergiftung mit dem wässrigem Auszug alle Venen des Körpers, vom Gehirn, besonders von der grauen Hirnsubstanz an, bis zu den Gedärmen, ebenso das Herz mit dunklem, flüssigem Blute überfüllt. Bei langsamem Tode stellt sich ein anderes Bild dar: das Gehirn und seine Häute sind auffallend blass, die Gefässe, besonders die Arterien, blutleer, aber überall sind erweiterte Venenzweige zu sehen. Bei der mikroskopischen Untersuchung des Blutes bemerkt man nach 2 oder 3 Minuten eine grosse Anzahl prismatischer, nadelförmiger Hämoglobinkrystalle und eine Menge unausgebildeter Krystalle in Form von Stäbchen, die garbenartig geordnet durch einander liegen. Ravitsch meint, dass solche Krystalle eine Uebergangsform zur normalen Krystallisation bilden und überhaupt bei Krankheiten vorkommen, die von Zersetzung des Blutes begleitet sind.

---

1) Leteurtre, Documents pour servir à l'histoire du Siegle ergoté. Paris 1871. pg. 78.

2) Ibidem pg. 79.

3) Ibidem pg. 81.

4) Schmidt's Jahrb. Bd. 87 pg. 302.

5) Zur Frage über die Wirkung des Mutterkorns. Diss. St. Petersburg 1866

Ich selbst habe sehr genaue chronische Vergiftungsversuche mit Sclerotinsäure an zwei Katzen, von denen eine trächtig war, und an einem Hunde angestellt.

Die Sclerotinsäure wurde hiebei immer unter die Rückenhaut eingespritzt, obwohl diese Operation sehr schmerzhaft war. Ich habe aber diese Methode ausgewählt wegen der Möglichkeit die eingespritzten Gaben ganz genau zu dosiren, und weil ausserdem die Einführung der Sclerotinsäure mit der Milch in den Magen mittelst einer Magensonde nach 10—15 Minuten immer Erbrechen hervorrief, so dass die ganze entnommene Menge des Mittels, wieder herausgeworfen wurde. Ich habe noch die Sclerotinsäure mit dem Futter zusammen einzuführen versucht, aber es kam zuweilen vor, dass die Katze deshalb ihr Futter nicht berührte.

Versuch I.

Bei der weissen trächtigen Katze stellte sich in der ersten Woche ein ziemlich heftiges Zittern nach jeder Einspritzung von 0,1 grm Sclerotinsäure ein. Am 4. Tage bemerkte ich bei fortgesetzten Gaben starke Rasselgeräusche in den Lungen, die sogar die Herztöne übertäubten. Während der ersten Woche nahm ich keine Veränderung der Ernährung der Kräfte und des Benehmens wahr: nur am 7. Tage bemerkte ich an den beiden hinteren Fussballen kleine schwarze Flecken, an denen die Empfindung vollständig erhalten war. Am 9. Tage warf die Katze zwei Jungen, die ganz gesund und kräftig waren, und welche sie selbst säugte.

Von dem 8. Tage angefangen, spritzte ich 3 Tage hindurch, 0,2 grm und nachher bis zum Ende 0,3 grm p. d. Sclerotinsäure unter die Haut. Die Katze bekam Durchfälle, indess blieb ihr Appetit gut.

Während der zweiten Woche hörten die Rasselgeräusche in den Lungen allmählich auf; die schwarzen Flecken an den Fussballen wurden immer grösser an den hinteren und erschienen nun auch auf den vorderen Fussballen.

Den 17. Tag starb das eine Junge.

Während der 3. Woche wird die Katze durch die einzelnen Gaben nicht mehr so angegriffen, wie früher. Der Appetit ist schlechter geworden (die Nahrung blieb Milch und Brod); Durchfälle wechseln ab mit Verstopfuug und die Katze nimmt an Kräften ab.

Während dieser 3 Wochen blieben das Gewicht des Körpers, die Tagesmenge des Urins, Pupille, Puls und Respirationsfrequenz fast ohne Veränderung.

Während der 4. Woche wurde die Katze immer schwächer und es trat zwischen der Haut auf beiden Körperseiten auf, die eine immer grössere Ausdehnung annahm. Die anderen Erscheinungen wie früher.

Nach Aussetzung der Sclerotinsäuremedication heilte im Verlaufe des nächsten Monats die Gangrän der Haut vollständig; es bildeten sich 2 nicht sehr grosse schmale Narben und die Katze wurde wieder ganz gesund.

Versuch II.

Eine schwarze Katze, 2110 grm Gewicht, zeigte in der ersten Woche der subcutanen Einspritzung von täglich 0,1 grm Sclerotinsäure keine Veränderung in ihrem Befinden. Die zweite Woche, als ich täglich 0,2 grm einspritzte, bekam die Katze Durchfall, Appetitlosigkeit und lag den ganzen Tag vollständig regungslos in ihrem Kasten. Ihre Kräfte nahmen sehr ab, besonders als die eingespritzte Gabe auf 0,3 grm erhöht wurde. Den 19. Tag, nach Beginn der Einspritzungen, entstand auf der linken Seite, auf welcher die Katze gewöhnlich lag, eine trockene Gangrän der Haut. Der Verlust der Haut und der Unterhautzellgewebe hat die Grösse einer Handfläche. Der Boden der Wunde ist aus Intercostalmuskeln und aus den unteren Rippen gebildet; der Boden, wie auch die Ränder der Wunde sind ganz trocken und scheinen nicht schmerzhaft zu sein. In anderen Beziehungen zeigte die Katze während der 4 wöchentlichen Beobachtung fast nichts Besonderes. Temperatur des Körpers, Gewicht, Tagesmenge des Urins, Puls- und Respirationsfrequenz, Pupille, blieben ohne deutliche Veränderung. Da das Thier ohnedem schwarz war, konnte etwaige eintretende Pigmentirung nicht wahrgenommen werden. Auch hier trat nach Aussetzung der Vergiftung vollständige Heilung und Genesung ein.

Versuch III.

H u n d.

Einem Hunde von 3300 grm Gewicht wurde das sclerotinsaure Natrium in Gaben von 0,2 grm unter die Haut des Fusses, 12 Tage lang, eingespritzt. Jede Einspritzung rief einen starken Schmerz hervor, welcher $^1/_4$—$^1/_2$ Stunde dauerte, wie ich aus den Bewegungen des Fusses bemerken konnte. Ausser diesen Erscheinungen zeigte sich während dieser 12 Tage nicht die geringste Veränderung im Befinden des Thieres. Während einer Chloroformirung, welche vor der Amputation des rechten Fusses gemacht wurde, starb der Hund.

Die Section wurde 18 Stunden nach dem Tode des Thieres gemacht.

Sectionsergebnisse: Dunkle Farbe und Dünnflüssigkeit des Blutes. Das Herz ist in den Ventrikeln blutleer, die Vorhöfe sind ziemlich stark gefüllt.

Die Lungen sind blutreich mit vielen Ecchymosen, besonders in den unteren Theilen, sind ödematös und fallen bei der Herausnahme aus dem Brustkorbe nicht zusammen.

Die Därme und Nieren sind blutreich. Die Schleimhaut der Därme aber und des Magens ist blass.

Die Harnblase ist leer, die Gallenblase ziemlich stark gefüllt.

Hund.

Zeit	Gewicht	Tagesmenge des Urins	Spec. Gewicht	Reaction	Pulsfrequenz in 1 Minute	Respiration in 1 Minute	Temperatur	Bemerkungen.
Sept.								
5.	3300 grm.	—	—	—	224	60	39,2	Einspritzung von 0,1 grm. sclerotinsauren Natriums unter die Haut d. recht. Fusses.
6.	3230 „	400 cc.	1010	Schwach sauer	180	40	39,2	Ebenso.
7.	3400 „	200 cc.	1010	Schwach sauer	200	40	39,1	Ebenso. Auf dem rechten vorderen Fussballen ist ein schwarzer Flecken z. bemerken. Der Hund ist munter und frisst sein Futter gern.
8.	3180 „	200 cc.	1010	Schwach sauer	228	40	39,3	Derselbe Zustand.
9.	3300 „	—	—	—	176	48	39,4	Derselbe Zustand.
10.	3400 „	—	—	—	200	48	39,1	Derselbe Zustand.
11.	3420 „	-	—	—	200	40	39,4	Derselbe Zustand. 0,2 grm.
12.	3350 „	—	—	—	180	40	39,3	Derselbe Zustand. 0,2 grm.
13.	3580 „	—	—	—	160	60	39,2	Derselbe Zustand. 0,2 grm.
14.	3585 „	—	—	—	240	52	39,6	Derselbe Zustand. 0,2 grm.
15.	3530 „	—	—	—	180	48	39,4	Der Hund ist ein wenig träger und trauriger geworden, frisst aber sein Futter gern. 0,2 grm.
16.	3532 „	—	—	—	180	52	39	Derselbe Zustand. 0,2 grm.
17.	Während einer Chloroformirung stirbt der Hund.							

Katze A. (weisse).

Zeit	Gewicht	Tagesmenge des Urins	Spec. Gewicht	Reaction	Pulsfrequ. in 1 Minute	Respirat. in 1 Minute	Tempera-tur	Bemerkungen.
Aug. 31.	2400 grm.	—	—	—	212	60	39,4	
Sept. 1.	—	—	—	—	—	—	—	Einspritzung von 0,1 grm. Sclerotinsäure unter die Rückenhaut
2.	—	Sehr wenig u. mit Kothmassen zusammen	—	—	—	—	—	Einspritzung von 0,1 grm. Sclerotinsäure unter die Rückenhaut
3.	—	40	1012	neutral	—	—	—	Einspritzung von 0,1 grm.
4.	2100 grm.	150	1012	sauer	—	40	39,6	Einspritzung von 0,1 grm. Sclerotinsäure. Die Katze sieht kränklich aus, frisst (nur Fleisch) ihr Futter weniger gern. Beim Schnaufen hört man laute Ronchi sonores, so dass man keine Herztöne hören kann.
5.	2600 grm.	Kein Urin und keine Kothmassen	—	—	—	40	40,4	Einspritzung von 0,1 grm. Ronchi sonores dauern beim Schnaufen immer fort. Die Katze sieht kränklich aus. Ihre Stimme ist schwächer geworden, sie säuft heute auch Milch, sitzt ruhig.
6.	2700 grm.	Kein Urin. Sehr wenig dünne Kothmassen	—	—	—	40	—	Das Schnaufen ist von Rasseln begleitet. Der allgemeine Zustand ist derselbe. 0,1 grm.
7.	2750 grm.	Dünne Kothmassen nicht viel 175	1010	sauer	—	48	38,3	Die Katze ist ganz apathisch geworden. Auf d. hinteren Fussballen sind schwarz. Flecken zu bemerken. Sie frisst ihr Futter gern.
8.	2750	130 Dünne Kothmassen	1010	sauer	—	60	38,3	Die schwarzen Flecken auf den Fussballen werden grösser. Ronchi sonores dauern fort. 0,2 grm.
9.	2800	100 cc. der Kothmassen	1012	schwach sauer	200	48	39,2	Die Katze hat Nachts zwei Junge geworfen. Die Jungen sind reif und lebendig. Die Ronchi sonores sind schwächer geworden. 0,2 grm.
10.	2760	Urin ist mit dünnen Kothmassen vermischt	—	—	192	60	38,8	Die Katze ist sehr apathisch. Ihre Kothmassen sind dünn. Das Futter frisst sie mit Appetit. 0,2 grm.

Katze A. (weisse).

Zeit	Gewicht	Tagesmenge des Urins	Spec. Gewicht	Reaction	Pulsfrequ. in 1 Minute	Respirat. in 1 Minute	Temperatur	Bemerkungen.
11.	2710	250 cc. trübe Kothmassen	1010	sauer	—	52	39,4	Derselbe Zustand. Die schwarzen Flecken an den hinteren Fussballen werden grösser und es entstehen dieselben Flecken auch auf den vorderen Ballen 0,3 grm.
12.	2740	300 cc. trübe Kothmassen	1010	sauer	160	60	39,3	Derselbe Zustand. 0,3 grm.
13.	2782	200 cc. trübe Kothmassen	1020	stark sauer	200	60	39,3	Derselbe Zustand. Die Ronchi sonores sind sehr schwach. 0,3 grm.
14.	2900	300 cc. trübe und dünne Kothmassen	1010	stark sauer	240	48	39,5	Derselbe Zustand. 0,3 grm.
15.	2850	400 cc. dünne Kothmassen	1010	stark sauer	200	52	39	0,3 grm.
16.	2850	Sehr wenig Urin mit dünnen Kothmassen vermischt	—	—	200	44	39,3	Derselbe Zustand. Ronchi sonores sind verschwunden. Die schwarzen Flecken werden grösser. 0,3 grm.
17.	2560	100 cc. dünne Kothmassen	1015	sauer	180	40	39	Derselbe Zustand. Die kleine Katze liegt regungslos da und saugt nicht. Um 2 Uhr Nachmittags ist die kleine Katze todt. Section: Herz wenig Blut enthaltend; Lungen und Därme hyperämisch. Magen mit coagulirter Milch gefüllt. Die Schleimhaut ist blass. 0,3 grm.
18.	2572	Wenig Urin mit dünnen Kothmassen	—	—	220	40	38,9	Derselbe Zustand
19.	2627	Kein Urin. Dünne Kothmassen	—	—	200	40	39	DieKatze hat nichts gefressen. 0,3 grm.
20.	2527	250cc. dünne Kothmassen	1020	neutral	200	40	39,3	Die Katze hat ihr Futter gefressen. Der allgemeine Zustand ist derselbe. 0,3 grm.
21.	2660	100cc. dünne Kothmassen	1010	neutral	240	44	39,6	Derselbe Zustand. 0,3 grm.
22.	2525	30 cc. dünne Kothmassen	—	neutral	200	40	38,9	Derselbe Zustand. 0,3 grm.
23.	2540	70 cc. dünne Kothmassen	1010	schwach sauer	200	44	39	Die Katze ist sehrtraurig, frisst aber ihr Futter mit Appetit.

Katze A. (weisse).

Zeit	Gewicht	Die Menge des Futters	Spec. Gewicht	Reaction	Pulsfrequ. in 1 Minute	Respirat. in 1 Minute	Tempera-tur	Bemerkungen.
Sept. 24.	2597	150 cc. dünne Kothmassen	1025	sauer	240	44	39,1	Auf der linken Seite indem unteren Theil des Bauches hat sich eine kleine Wunde gebildet; der Boden und die Rände derselben sind ganz trocken. 0,3 grm. mit Futter. 0,3 grm.
25.	2500	400 cc. dünne Kothmassen	1040	schwach sauer	200	32	39,3	Derselbe Zustand. Die Katze hat ihr Futter nicht gefressen. 0,3 grm. m. Futter.
26.	2322	175 cc. dünne Kothmassen	1010	neutral	200	40	38,9	Die Athemzüge sind tief, langsam und krampfhaft. Bei Auscultation hört man Ronchi sonores Die Katze frisst ihr Futter mit Appetit. Die beiden Wunden werden immer tiefer und grösser. Die Katze ist sehr apathisch u. schwach. 0,3 grm. mit Futter. Im Ganzen 5,79.

Katze B. (schwarze).

Zeit	Gewicht	Tagesmenge des Urins	Spec. Gewicht	Reaction	Pulsfrequ. in 1 Minute	Respirat. in 1 Minute	Tempera-tur	Bemerkungen.
Aug. 31.	2110				240	48	39,2	
Sept. 1.	—	—	—	—	—	—	—	Einspritzung von 0,1 grm. Sclerotinsäure unter die Rückenhaut.
2.	—	210 cc. trübe Kothmassen	1010	sauer	—	—	—	Einspritzung von 0,1 grm. Sclerotinsäure unter die Haut
3.	—	40 cc. trübe Kothmassen	1014	sauer	—	—	—	Einspritzung von 0.1 grm. Sclerotinsäure.
4.	1480	230 cc. trübe Kothmassen	1012	neutral	208	60	38,9	Einspritzung von 0,1 grm. Sclerotinsäure. Der Kater sieht kränklich aus und liegt den ganzen Tag in derselben Stellung, u. frisst sein Futter.

Katze B. (schwarze).

Zeit	Gewicht	Tagesmenge des Urins	Spec. Gewicht	Reaction	Pulsfrequ. in 1 Minute	Respirat. in 1 Minute	Temperatur	Bemerkungen.
Sept. 5.	2300	160 cc. ganz klar keine Kothmassen	1012	sauer	200	48	39,1	Die Katze sitzt ruhig, frisst ihr Futter gern.
6.	2250	250 cc. wenig dünne Kothmassen	1010	neutral	240	48	39,1	Ebenso.
7.	2250	275 cc. trübe dünne Kothmassen	1010	sauer	212	44	39,2	Die Katze ist apathisch geworden und lässt mit sich machen was man will. Sie frisst ihr Futter gern.
8.	2215	275 cc. trübe dünne Kothmassen	1010	sauer	200	44	38,9	Derselbe Zustand. 0,2 grm.
9.	2270	100 cc. trübe dünne Kothmassen	1010	sauer	200	48	39,2	Derselbe Zustand. 0,2 grm.
10.	2420	300 cc. dünne Kothmassen	1010	sauer	180	56	39	Derselbe Zustand. 0,2 grm.
11.	2200	230 cc. dünne Kothmassen	1010	neutral	160	52	38,9	Die Katze hat nichts gefressen, sie liegt den ganzen Tag, ohne sich zu bewegen und sieht sehr kränklich aus. 0,3 grm.
12.	2290	120 cc. dünne Kothmassen	1010	neutral	200	60	39,2	Derselbe Zustand. 0,3 grm.
13.	2210	Kein Urin dünne Kothmassen	—	—	200	52	39,2	Derselbe Zustand. 0,3 grm.
14.	2110	Kein Urin keine Kothmassen	—	—	232	40	39	Die Katze hat nichts gefressen. Sie ist sehr apathisch und träge. 0,3 grm.
15.	2077	25 cc. Keine Kothmassen	—	stark sauer	180	48	38,7	Die Katze hat nichts gefressen. 0,3 grm.
16.	2044	Weder Urin noch Kothmassen	—	—	200	44	39,3	Die Katze hat sehr wenig gefressen und ist sehr traurig. 0,3 grm.
17.	1975	60 cc. Keine Kothmassen	1025	sauer	180	52	39,2	Die Katze frisst nicht, sie ist sehr schwach geworden und liegt regungslos da. 0,3 grm.
18.	2007	150 cc. Dünne Kothmassen	1020	schwach sauer	200	32	39,3	Sie hat ein wenig gefressen. Der allgemeine Zustand ist derselbe. 0,3 grm.

Katze B. (schwarze).

Zeit	Gewicht	Tagesmenge des Urins	Spec. Gewicht	Reaction	Pulsfrequ. in 1 Minute	Respirat. in 1 Minute	Temperatur	Bemerkungen.
Sept. 19.	2070	90 cc. Dünne Kothmassen	1030	neutral	200	40	39,1	Die Katze hat ihr Futter gefressen. Auf der linken Seite, auf welcher die Katze gewöhnlich liegt, entstand gangraena sinea. Der Verlust der Haut und der Unterhautzellgewebe hat die Grösse der unteren Handfläche.
20.	2000	250 cc. Dünne Kothmassen	1020	neutral	220	32	39,3	Die Wunde ist ganz trocken und scheint nicht schmerzhaft zu sein. (Keine Einspritzung).
21.	1970	130 cc. Dünne Kothmassen	1010	schwach sauer	220	32	39	Derselbe Zustand.
22.	2077	40 cc. dünne Kothmassen	—	neutral	220	36	39	Derselbe Zustand. 0,3 grm. mit Futter.
23.	2070	130 cc. Harte Kothmassen	1010	schwach sauer	200	40	38,8	Auf der rechten Seite des Bauches entstand eine kleine gangränöse Wunde. 0,3 grm. mit Futter.
24.	2110	80 cc. Dünne Kothmassen	1015	schwach sauer	240	28	39	Die beiden Wunden sind tiefer und grösser geworden. Die Katze ist noch schwächer geworden. Die Athemzüge sind tief, langsam und viel von schwachen Geräuschen (ronchi sonores) begleitet. Die Katze frisst ihr Futter gern. 0,3 grm. mit Futter.
25.	2050	300 cc. Dünne Kothmassen	1010	schwach sauer	200	32	39,2	Derselbe Zustand. 0,3 grm. mit Futter.
26.	1975	250 cc. Dünne Kothmassen	1010	schwach sauer	200	28	38,5	Derselbe Zustand. 0,3 grm. mit Futter. Im Ganzen 5,7 grm.

Ergebnisse.

1. Die Sclerotinsäure besitzt alle physiologischen und therapeutischen Wirkungen des Mutterkorns und muss deswegen als dessen hauptwirksamer Bestandtheil angesehen werden.[1] Das sclerotinsaure Natrium wirkt gleich, nur etwas schwächer wie Sclerotinsäure.

2. Die Kaltblüter (Frösche) sind gegen die Sclerotinsäure sehr empfindlich. Von den Warmblütern sind die Fleischfresser empfindlicher wie die Pflanzenfresser.

3. Die Wirkungen der Sclerotinsäure sind besonders auf das Central-Nervensystem gerichtet.

4. Die Reflexerregbarkeit des Rückenmarks, wird durch Sclerotinsäure bei Kaltblütern herabgesetzt, bis zur vollständigen Lähmung; bei Warmblütern wird die Reflexerregbarkeit zwar herabgesetzt, ist aber bis zu dem Tode des Thieres nachweisbar.

5. Die peripheren Endigungen der sensiblen Nerven werden, wenn die Sclerotinsäure mehr oder weniger direkt damit in Berührung kommt, gelähmt, bleiben aber von normaler Erregbarkeit bei allgemeiner Vergiftung.

6. Die Erregbarkeit der motorischen Nerven wird durch Sclerotinsäure nicht herabgesetzt.

7. Die quergestreiften Muskeln bleiben intact.

8. Die Sclerotinsäure setzt die Herzthätigkeit nur bei Kaltblütern herab; bei Warmblütern bleibt die Herzthätigkeit, selbst bei verhältnissmässig grossen Gaben, unverändert.

9. Der Blutdruck fällt nach kleineren Gaben vorübergehend, nach grösseren dauernd.

10. Die Temperatur des Körpers fällt bei der acuten Vergiftung bis zum Tode des Thieres sehr deutlich ab.

11. Die Athembewegungen werden bei Warm- und Kaltblütern immer verlangsamt. Beim Tode des Thieres erlöschen die Athemzüge früher, als die Herzschläge.

12. Die Darmbewegungen werden bei Warmblütern immer beschleunigt.

---

[1]) Die Prophezeiung Gehe's & Co. in seinem Handelsbericht vom September 1878, die Sclerotinsäure werde bald verschollen sein, nur durch die Zusammenwirkung aller Stoffe komme die specifische Mutterkornwirkung zu Stande, wird sich daher nicht bewahrheiten.

13. Die Gebärmutter wird sowohl im trächtigen, wie im nicht trächtigen Zustande zu Contractionen angeregt; vorhandene Contractionen derselben werden verstärkt. Vor und während der Zusammenziehung nimmt die Gebärmutter ein blasseres Colorit an.

14. Die blutstillende Wirkung der Sclerotinsäure bei Lungenblutungen kann durch das Sinken des Blutdrucks erklärt werden; dagegen ist die blutstillende Wirkung bei Darm- und besonders bei Gebärmutterblutungen auf ein anderes Moment, nämlich auf die Anaemie zurückzuführen, welche nach der Einspritzung der der Sclerotinsäure stets in Folge einer Gefässverengerung dieser Organe eintritt.

15. Der Sclerotinsäure-Tod bei Warmblütern ist bedingt durch endliche Respirationslähmung.

Practische Folgerungen.

In Folgendem stelle ich die practischen Folgerungen aus meinen pharmakolog. Untersuchungen, soweit sie für den Arzt und Geburtshelfer wichtig sind, zusammen.

1. Die Sclerotinsäure und das sclerotinsaure Natrium, sind hinsichtlich ihrer Giftigkeit keine besonders gefährlichen Mittel und sind z. B. jedenfalls 10—100 Mal weniger giftig als die meisten Alealoide. Wenn wir bei dem gänzlichen Mangel von Erfahrungen an Menschen *versuchen* aus unseren Thierexperimenten auf den Menschen schliessen zu *wollen*, so würde sich (unter allem Vorbehalt!) für einen erwachsenen Menschen von 50 Kilo Gewicht, die tödtliche Gabe etwa auf 10,0 grm. Sclerotinsäure berechnen. Daraus würde sich ergeben, dass man in der Anwendung der Sclerotinsäure nicht zu ängstlich zu sein braucht, um so weniger als, selbst wenn obige Menge auf einmal innerlich gegeben wird, durch eintretendes Erbrechen ein nicht geringer Theil wieder herausgeworfen wird.

2. Die Gebärmutter zusammenziehende Wirkung der Sclerotinsäure, des Mutterkorns und seiner Präparate, glaube ich durch meine Versuche gegenüber jedem Zweifel sicher gestellt zu haben, gegen (Carl Mayer, Mosgeweg,) die bekanntlich jede Wirkung des Mutterkorns auf Beförderung der Wehen läugneten); ferner haben meine Versuche ergeben, dass nicht nur nur während des Geburtsaktes, sondern auch zu jeder andern Zeit sowohl am nicht schwangeren, wie auch am schwan-

geren und an dem seines Inhalts entleerten Uterus Contractionen hervorgerufen werden.

3. Bei Thieren fanden wir als die niederste Uteruscontractionen bewirkende Dosis 0,2 grm. Es ist wahrscheinlich, dass auch bei Menschen ähnliche Gaben, dasselbe erzeugen. Wahrscheinlich beruhen die negativen Angaben über die Wirkung des Mutterkorns auf den menschlichen Uterus, nur auf einer zu geringen Gabengrösse, zum Theil vielleicht auch auf der Anwendung von schlechten Präparaten.

4. Dass die Sclerotinsäure und das s. N. auf den Foetus nicht besonders giftig wirkt, zeigt unsere Katze, welche nach subcutaner Einspritzung von im Ganzen 1,0 grm., gesunde und kräftige Junge warf.

5. Einen Tetanus Uteri haben wir in keinem einzigen Falle beobachtet, sondern nur von oben gegen den Ausgang fortschreitende Contractionen.

6. Hinsichtlich der blutstillenden Wirkung des Sec. corn. und der Sclerotinsäure, waren wir zwar nicht im Stande directe Beweise für oder wider zu bringen, wohl aber glauben wir die von Anderen beobachtete blutstillende Wirkung bei Gebärmutterblutungen, durch den Nachweiss, dass die Gebärmutter nach dem Gebrauch des Mittels blass und blutleer wird, in Folge einer aktiven Gefässcontraction, auch wissenschaftlich als eine wirkliche Folge der Mutterkornwirkung nachgewiesen zu haben. Auch sprechen unsere Versuche entschieden für eine günstige Wirkung der Sclerotinsäure bei Blutungen aus dem nichtschwangeren Uterus.

Die Sistirung von Blutungen aus anderen Körpertheilen z. B. aus den Lungen, wie sie ebenfalls von Practikern gesehen wurde, kann nach unseren Versuchen jedenfalls nicht in derselben Weise erklärt werden, wie die Sistirung von Gebärmutterklutungen. Denn bei den meisten anderen Körperprovinzen haben wir nicht nur keine Verengerung der Arterien und keine Steigerung des Blutdruckes beobachtet, sondern Gleichbleiben des Arterienlumens und Sinken des Blutdrucks. Es konnte für die anderen Körperprovinzen eine blutstillende Wirkung des Mutterkorns und seiner Präparate nur in sofern erklärt werden, als dieselben die den Blutdruck schwächen und demnach einen trombotischen Verschluss der blutenden Stelle leichter ermöglichen, als bei fortdauerndem hohen Blutdruck.

7. Für die Möglichkeit einer Heilung von Aneurysmen und Phlebectasien durch Mutterkornpräparate konnten wir aus unseren Thierversuchen keine Anhaltspunkte gewinnen.

8. Der Vorzug der Sclerotinsäure vor anderen Mutterkornpräparaten besteht darin, dass dieselbe ein geschmackloses Pulver ist, welches als Hauptbestandtheil des Mutterkorns in viel kleineren Gaben denselben Erfolg erzielt, wie die gebräuchlichen Mutterkornpräparate, und dass das Alter des Präparates keinen Einfluss auf seine therapeutische Wirkung hat, wenn dasselbe nur an einer trockenen Stelle und ungelöst aufbewahrt wird.

9. Für die practische Anwendung taugt die subcutane Einspritzung der Sclerotinsäure und des sclerotinsauren Natriums leider wegen der starken dadurch hervorgerufenen Schmerzen nicht; am zweckmässigsten wird sich der innerliche Gebrauch des sclerotinsauren Natriums erweisen. Die genaue Feststellung der Gabengrösse dieses letzteren Präparates gegen Wehenschwäche und Gebärmutterblutungen wird Sache des Geburtshelfers sein.

Würzburg, im September 1878.

Neue Studien
über den physiologischen Antagonismus der Gifte[1]).

Zum Theil in Gemeinschaft mit Dr. *B. v. Anrep* bearbeitet

von

M. J. Rossbach.

Seit ich durch eine Reihe von Arbeiten die Haltlosigkeit des aus der alten Zeit stammenden Glaubens an einen doppelseitigen physiologischen Antagonismus der Gifte zu erschüttern, und meine diesbezüglichen Versuchsergebnisse durch Aufstellung von Gesetzen zu formuliren gssucht habe, deren erstes lautet: „Es gibt keinen doppelseitigen physiologischen Antagonismus zwischen den Wirkungen zweier Gifte im Sinne von Plus und Minus, weder auf die Function einzelner scharf begrenzter Organtheile, noch auf die Rettung des Lebens"; seit dieser Zeit sind in den letzten fünf Jahren eine Reihe theils bestätigender *(Husemann, Marmé, Nawrocki)*, theils widersprechender Mittheilungen *(Heidenhain, Luchsinger)* veröffentlicht worden.

Ich hielt für angezeigt, die Einwände und die zu Gegenbeweisen herangezogenen Versuche dieser letztgenannten Forscher einer möglichst vorurtheilsfreien Kritik und Nachprüfung zu unterwerfen und fasse die hierbei erhaltenen Ergebnisse in dieser Arbeit zusammen. Die Versuche über die antagonistischen Wirkungen des Atropin und Pilocarpin sind zum Theil von Herrn *von Anrep*, zum Theil nach dessen Abreise (Ende Juni dieses Jahres) von mir allein angestellt; die Speicheldrüsenversuche sind entweder im Jahre 1875, wo mich Herr Dr. *Wehmer* unterstützte, theils in diesem Jahre von mir gemacht worden.

---

[1]) In ausführlicherer Weise veröffentlicht *Pflügers* Archiv Bd. 21.

I.

Antagonismus in der Wirkung des Atropin und Pilocarpin auf die Schweissdrüsen und die Pupille.

Schweissdrüsen: *Luchsinger* glaubt auf Grund folgender Versuche den unwiderleglichen Beweis für die Existenz einer wahren doppelseitig antagonistischen Wirkung des Atropin und Pilocarpin auf die Schweissdrüsen gefunden und meine Thesen über den physiologischen Antagonismus endgültig widerlegt zu haben. Wenn er bei einer chloroformirten Katze nach Durchschneidung beider Hüftnerven durch electrische Reizung von deren peripheren Enden, sowie durch Einspritzen von 0,01 g Pilocarpin unter die Rückenhaut sich von der Functionsfähigkeit der Schweissdrüsen an den Sohlenballen der Hinterfüsse überzeugt; wenn er sodann durch Einspritzung von 0,001—0,003 g Atropin unter die Rückenhaut jede Schweisssecretion vollständig aufgehoben hatte, so dass auch stärkste Reizung der Hüftnerven gänzlich unwirksam blieb, so gelang es ihm stets durch Einspritzung von 0,01 g Pilocarpin direct unter den oder die Sohlenballen wieder eine spontane Schweisssecretion an diesen hervorzurufen. Spritzte er weniger als 0,01 g Pilocarpin ein, so konnte eine freiwillige Schweiss-Ausscheidung wegfallen, aber durch eine vorher unwirksam gewesene Nervenreizung wieder erregt werden. Diejenigen Pfoten, in die kein Pilocarpin gespritzt worden war, blieben trocken und konnten auch nicht durch Nervenreizung zum Schwitzen gebracht werden. *Luchsinger* hält diese Versuche für die practisch-einfachsten und theoretisch *durchsichtigsten* und glaubt daher, dass auch ich mich durch dieselben von der Unhaltbarkeit meiner dritten These überzeugen lassen werde. [1])

---

[1]) *Luchsinger* meint, dass zum nicht geringen Theil eine gewisse theoretische Voreingenommenheit die beharrliche Negation, bezw. die Befriedigung an den negativen Ergebnissen bei mir verschuldet habe (*Pflüger*'s Arch. Bd. 15. S. 490); ja er geht soweit, die von mir aufgestellten Sätze zum Schluss „einseitige theoretische Vorurtheile“ zu nennen (*Pflüger*'s Arch. Bd. 15. S. 492). Da alle meine Thesen nur die Zusammenfassung meiner Versuchsergebnisse waren und keine einzige, nicht auf Grund von Versuchen aufgestellte Meinung enthalten, sind mir diese Redensarten *Luchsinger*'s nicht begreiflich. Ich bin natürlich in Folge von Gedanken zur Anstellung von Versuchen geschritten; sollte *Luchsinger* dieses Vordenken vielleicht als Voreingenommenheit bezeichnen und damit andeuten wollen,

Unsere über dieselbe Frage angestellten Versuche zeigten uns dagegen, dass die *Luchsinger*'schen Angaben nur zum Theil auf richtiger Beobachtung beruhen; sowie, dass ihm die Beweiskraft seiner Versuche nur desshalb so einfach und klar erschienen sein kann, weil er die ganze Frage nicht eingehend bearbeitet hat und sich durch seine ersten überraschenden Ergebnisse zu schnell bestechen liess. Bei oberflächlicher Betrachtung erscheinen die meisten Dinge sehr einfach; erst bei genauerer Zergliederung lernt man die Complication erkennen.

Vor Allem muss ich einen Umstand hervorheben, an dessen Wichtigkeit für diese Frage ich früher selbst nicht gedacht hatte, nämlich, dass bis jetzt von mir, wie von der Mehrzahl aller Versuchsansteller die Wirkung antagonistischer Substanzen nur in zweierlei Weise geprüft wurde.

Entweder vergiftete man den ganzen Körper von einer mehr oder weniger indifferenten Stelle, z. B. vom Magen oder der Rückenhaut aus mit den zwei auf ihren physiologischen Antagonismus zu prüfenden Substanzen, und beobachtete die darauf eintretenden Allgemein- und Special-Symptome: ob das durch das eine Gift bedrohte Leben durch das andere gerettet werden kann oder nicht; wie sich die einzelnen Organe danach verhalten; ob die Pupille, das Herz u. s. w. mehr von dem einen oder dem anderen Gifte beherrscht werden. *Oder* man suchte die Gifte in möglichster Nähe der zu untersuchenden Organe einzuspritzen, so dass die volle Intensität der Wirkung zuerst die Organe treffen musste. *Luchsinger* hat keine von diesen beiden Methoden berücksichtigt, sondern seine Versuche über den Antagonismus zwischen Atropin und Pilocarpin in einer *dritten Modification* angestellt, indem er das lähmende Gift in den allgemeinen Kreislauf brachte, das andere, erregende dagegen in viel grösserer Gabe unmittelbar in die

---

dass er selbst, ohne vorzudenken, Versuche anstellt? Der einzige Grund, warum ich so beharrlich an meinen Angaben festhielt, ist, weil ich sie bei jeder erneuten Prüfung immer wieder richtig fand. Ich hoffe, dass *Luchsinger* von jetzt ab sich weniger absprechend gegen dieselben verhalten wird. Auch sind die meisten meiner Thesen über den Antagonismus positive; wenn man durch neu gefundene Thatsachen alte Meinungen, die nur auf theoretischer Betrachtung oder auf irriger Beobachtung beruhten, umwirft, so sind doch nicht die neuerlich gefundenen Thatsachen desshalb nur als negative zu bezeichnen! Ist vielleicht *Luchsinger*'s Angabe von der Alkalicität des Schweisses nur eine negative, weil die alten Angaben den Schweiss sauer reagiren liessen?

Körperregion einspritzte, an welcher der physiologische Antagonismus geprüft werden sollte. Ich fand es desshalb vor Allem angezeigt, zu untersuchen, ob sich zwischen Atropin und Pilocarpin der von *Luchsinger* behauptete doppelseitige Antagonismus auch nachweisen lasse (ob also Pilocarpin eben so gut die Atropinwirkung aufheben könne, wie umgekehrt Atropin die des Pilocarpin), wenn man beide Gifte nach den beiden erst genannten Methoden in den Kreislauf bringt; namentlich richtete sich mein Augenmerk darauf, örtlich ungemein kleine Atropingaben gegen ausserordentlich grosse Pilocarpingaben in's Feld zu führen. Alle in dieser Richtung theils ganz unabhängig durch *v. Anrep*, theils durch *mich* angestellten Versuche waren so unzweideutig und mit Gewissheit immer zu denselben Ergebnissen führend, dass ich ganz sicher bin, dass in Zukunft Niemand mehr sich finden wird, der andere Resultate bei derselben Versuchsanstellung aufweisen könnte. Wir gelangten zu folgenden Thatsachen:

1. Wenn man Atropin in kleiner, gerade zur Lähmung des Oculomotorius und der Schweissnerven hinreichender Menge (das ist bei jungen Katzen im Durchschnitt 0,001), und hierauf Pilocarpin in beliebig grossen, bis zu tödtlichen Gaben *unter die Rückenhaut* spritzt, bleibt die Schweisssecretion vollständig versiegt, und keine Reizung der Hüftnerven ist im Stande, auch nur die kleinste Spur Schweiss aus den Schweissdrüsen hervorzutreiben.

Wenn man umgekehrt zuerst sehr grosse Mengen Pilocarpin unter die Rückenhaut spritzt und nach Eintritt starker Schweissbildung kleine Atropinmengen (0,001) in derselben Gegend einverleibt, so hört jede Schweissbildung schon nach wenigen Minuten auf und kann durch keine Nervenreizung mehr hervorgerufen werden.

Es ergibt sich hieraus, wenn man vollständig wirksame, und auch die Schweissdrüsen characteristisch afficirende Gaben beider Gifte dem allgemeinen Kreislauf einverleibt, dass für die Schweissdrüsen nur ein einseitiger Antagonismus zwischen Atropin und Pilocarpin existirt, und Atropin unter allen Umständen die Wirkung des Pilocarpin aufhebt.

2. Ganz das Gleiche ist der Fall, wenn man in die Nähe des auf den Antagonismus zu prüfenden Organes die zwei Gifte einspritzt; mag man die Atropingabe ungemein klein, und die

Pilocarpingabe noch so gross, allmählig selbst bis zu tödtlicher Höhe nehmen: immer tritt an dem Orte der Einspritzung nur die Atropinwirkung auf, bezw. überwindet die Wirkung des etwa vorher eingespritzten Pilocarpin, auch wenn letzteres in 200 mal grösserer Gabe eingespritzt ist.

Mischt man schon vor der Einverleibung sehr kleine Atropinmengen (0,0005) mit sehr grossen Pilocarpinmengen (0,01 — 0,02) und spritzt das Gemisch also gleichzeitig in einen Sohlenballen, so schwitzt derselbe allerdings sogleich; aber nur wenige Sekunden; wischt man den Sohlenballen ab, so kommt nie mehr ein Tropfen Schweiss, weder spontan, noch auf Nervenreizung. Offenbar kommt in diesem Falle bei der enorm viel grösseren Pilocarpingabe geschwinder eine zur Erregung der Schweissdrüsen nöthige Menge zu denselben, als von Spuren Atropins die zur Lähmung nöthige Menge; sowie dies aber geschehen ist (es ist ein Vorgang von wenigen Sekunden), dann zeigt sich nur noch und dauernd die Atropinwirkung.

Selbst wenn man die örtlich einzuspritzende Atropingabe so klein wählt, dass nur die unmittelbar bespülten Pfotenschweissdrüsen, nicht aber die Schweissdrüsen der anderen Pfoten mehr gelähmt werden, zeigt sich örtlich nur einseitiger Antagonismus, bleibt das Atropin örtlich immer siegreich gegen das Pilocarpin.

3. Gehen wir nun zu den *Luchsinger*'schen Versuchen selbst über, die also in der Weise angestellt werden sollen, dass das lähmende Atropin in milligrammatischer Gabe weit von dem zu prüfenden Organ entfernt, das erregende Pilocarpin dagegen in grosser Menge unmittelbar in das zu prüfende Organ gespritzt werden soll.

Schon aus den unter 1 und 2 gebrachten Belegen geht eigentlich zur Genüge hervor, dass selbst, wenn *Luchsinger*'s Angabe ganz richtig wäre, die Schweisserzeugung durch örtliche starke Pilocarpinisirung nach einer allgemeinen Atropinvergiftung nur dadurch erklärt werden könnte, dass in den *Luchsinger*'schen Versuchen eben keine vollständige Atropinisirung des gesammten Schweissdrüsenapparates der Sohlenballen zu Stande gekommen war. Wir haben gesehen, dass selbst die ungemein kleine örtliche Atropingabe von 2 Decimilligrammen durch die grösstmögliche Pilocarpingabe nicht übercompensirt werden konnte. Auch hat es *Luchsinger* versäumt, einen auch nur einigermassen zwingen-

den Beweis dafür zu erbringen, dass der gesammte Schweissdrüsenapparat seiner Katzen durch die unter die Rückenhaut gespritzten Gaben von 0,001 — 0,003 Atropin wirklich gelähmt war. In den meisten seiner Versuche galt ihm der Nichteintritt der Schweisssecretion bei Reizung der Hüftnerven mit stärksten tetanisirenden Strömen als Beweis der vollständig eingetretenen Atropinisirung der Schweissdrüsen. Dies könnte aber gerade so irrig sein, wie wenn man aus der Nichtcontraction des Muskels bei Reizung der motorischen Nerven am curaresirten Thiere auf eine Lähmung des gesammten motorischen Endapparates schliessen würde. *Luchsinger* war sich selbst dieser schwachen Seite bewusst und hat offenbar aus diesem Grunde auch directe Reizung der Drüsen (wie oft und ob in allen Versuchen, ist nicht angegeben) vorgenommen, indem er Nadelelectroden durch die Pfotenhaut einstiess und faradisirte. Aber er konnte, wenn indirecte Reizung keine Schweissbildung mehr verursachte, auch bei diesen directen Reizungen diese nicht mehr zu Stande bringen Solange man aber nicht weiss, ob die jenseits der Nervenendigung gelegenen Drüsentheile eine eigene Irritabilität besitzen, bezw. auf electrische Reizung mit Schweissbildung reagiren, kann man unmöglich die Erfolglosigkeit der directen Reizung als Beweis einer vollständigen Atropinisirung der gesammten Schweissdrüse betrachten. Ich sage also, selbst wenn sich die *Luchsinger*'schen Versuche in allen Punkten als richtig erweisen würden, wäre durch dieselben noch lange nicht das Bestehen eines wirklichen, reinen, doppelseitigen physiologischen Antagonismus bewiesen. *Luchsinger* müsste zunächst auch bei der Versuchsweise, wie ich sie unter 1 und 2 durchgearbeitet habe, einen solchen nachweisen; dies ist aber, wie ich gezeigt habe, absolut unmöglich.

Allein auch die *Luchsinger*'schen Versuche selbst beweisen nicht, was sie sollen und lassen eine ganze Reihe von schweren Lücken. Indem ich diese hiemit klar lege und ausfülle, wird sich als ganz anderes Ergebniss die Richtigkeit meiner Thesen noch deutlicher zeigen, als durch meine früheren Arbeiten.

Richtig an den *Luchsinger*'schen Mittheilungen ist nur die *eine* Thatsache, dass nach Einspritzung *kleiner* Atropinmengen in den Rumpf durch lokale Einspritzung von Pilocarpin eine spontane Schweissbildung an der pilocarpinisirten Pfote hervorgerufen wird; dieselbe dauert je nach der Grösse der Pilocarpingabe 2—15 Minuten.

Unrichtig dagegen ist vor Allem die Behauptung, dass auch der N. ischiadicus wieder erregbar werde. Wir haben uns auf das sicherste davon überzeugt, dass die schweisserregenden Fasern des Hüftnerven auch in den *Luchsinger*'schen Versuchen gelähmt bleiben, und, dass die Hervorrufung der Schweisssecretion durch Pilocarpin mit einer Erregung der Schweissnerven gar nichts zu thun hat, sondern reine Function der nervenfreien Drüsentheile ist. Wenn man in jedem *Luchsinger*'schen Versuch abwartet, bis die spontane Schweissbildung wieder aufgehört hat, kann man auch durch Reizung der Hüftnerven keine Spur von Schweiss mehr hervorrufen. Spritzt man nach Ablauf der spontanen Pilocarpin-Schweissbildung, und nach Feststellung, dass auch der gereizte Hüftnerv keine Schweissbildung mehr hervorruft, zum zweiten Mal Pilocarpin unter die Sohlenballen, so entsteht nochmals eine spontane Schweissbildung. Wenn man die spontane Schweissbildung genau beobachtet, so sieht man, wie die anfänglich kleinen Tropfen ohne weiteres Dazuthun immer grösser und grösser werden. *Luchsinger* hat sich insofern täuschen lassen, dass er diese Zunahme der Schweisstropfengrösse auf die von ihm während dessen vorgenommene Ischiadicusreizung bezog.

Die nervösen Elemente, die sich nach Atropin gegen electrische Reize als gelähmt erwiesen, bleiben demnach gelähmt und werden durch Pilocarpin nicht wieder erregbar, auch wenn, wie in den *Luchsinger*'schen Versuchen, die Wirkungsintensität des Atropin gegenüber der des Pilocarpin durch die Wahl des Einführungsortes, ich möchte sagen, in der raffinirtesten Weise verringert worden ist.

Es tritt nur desshalb am *Luchsingerisch* atropinisirten Thiere auf örtliche Pilocarpineinspritzung am Ort der Einspritzung Schweiss auf, *weil die jenseits der vom Atropin ergriffenen Schweissnerven liegenden Drüsenapparate vom Atropin nicht ergriffen sind*, und daher noch auf Pilocarpin mit ihren ungeschwächten Functionen reagiren können. Diese jenseits gelegenen Drüsentheile reagiren zwar auf directe electrische Reizung nicht mit Schweissbildung, gleichgültig ob vorher atropinisirt wurde oder nicht wohl aber auf Pilocarpin.

Folgendes sind die Beweise für diese meine weiteren Behauptungen:

Der am leichtesten zum Ziele führende Weg, um Gewissheit zu erlangen, ob Pilocarpin eine *vollständige* Atropinwirkung über-

windet oder nicht, (und zwar unter Beibehaltung der *Luchsinger*'schen Einspritzung von Atropin in den Körper), ist der, die Grösse derjenigen allgemeinen Atropingabe zu suchen, deren Wirkung nicht mehr örtlich durch die grössten Pilocarpingaben aufgehoben werden kann. *Luchsinger* hat in der allzuschnellen Sicherheit eines vermeintlichen Erfolgs sich mit den zufällig im Anfang angewendeten Atropingaben beruhigt, dieselben daher nicht viel variirt und höchstens 0,003 Atropin dem allgemeinen Kreislauf einverleibt. Er hat sodann, wie wir gezeigt, ohne jeden zwingenden Beweis, angenommen, diese kleinen Atropingaben lähmten den gesammten Schweissapparat der Pfoten; wenn also nach Pilocarpin wieder Schweissbildung eintrete, sei ein wahrer doppelseitiger Antagonismus zwischen beiden Giften vorhanden.

Dagegen hatten unsere mit immer mehr steigenden Atropingaben angestellten Versuche das Ergebniss, dass allgemeine Vergiftung mit 5, 8, 15 Milligrammen Atropin nicht im Stande waren, den gesammten Schweissdrüsenapparat zu lähmen; *dass dagegen Gaben von 20—30 Milligrammen bei allen zwischen 500—800 g wiegenden Kätzchen sämmtliche Theile der Schweissdrüsen vollständig lähmten, so dass auch die stärkste örtliche Pilocarpinisirung nicht mehr vermochte, eine Schweissbildung von Neuem hervorzurufen.*

Es könnte auf den ersten Blick räthselhaft erscheinen, dass man bei allgemeiner Vergiftung mit Atropin so grosse Gaben nöthig haben soll, um eine complete Lähmung der Schweissdrüsen zu bewirken, nachdem wir selbst gezeigt haben, dass wenige Decimilligramme örtlich eingespritzten Atropins eine complete Lähmung der in der Nähe des Einspritzungsortes befindlichen Schweissdrüsen bewirkten. Aber eine einfache Berechnung, deren Berechtigung unmittelbar aus unserer ganzen Arbeit folgt, zeigt, dass bei allgemeiner Vergiftung mit obigen grossen Gaben auf einen Sohlenballen nicht einmal $^1/_2$ Decimilligramm des Giftes zu kommen braucht.

Wenn wir einer Katze von 500 g Gewicht 0,02 Atropin in den allgemeinen Kreislauf bringen, so kann auf einen, nach unseren Wägungen höchstens 0,5 g wiegenden Sohlenballen eben nur 0,00002 g, also 2 Centimilligramme Atropin kommen, d. i. eine Gabe, von der es immer noch merkwürdig bleibt, dass sie im Stande ist, den gesammten Schweissdrüsenapparat zu lähmen, wie sie in Wirklichkeit thut. Bei der *Luchsinger*'schen Maximalgabe von 0,003 g Atropin dagegen kommt auf einen Sohlenballen die

unendlich kleine Menge von 0,000002, d. i. 2 Milli-Milligramm, eine winzige Menge, bei der man sich wenigstens nicht zu wundern braucht, dass sie nur einen kleinen Theil des Schweissdrüsenapparates, nämlich nur den nervösen Endtheil lähmt.

Zum weiteren Verständniss der ganzen Angelegenheit braucht hier auch nur kurz erinnert zu werden an die feststehende Thatsache, dass alle alkaloidischen Gifte in unendlich viel kleinerer Gabe nervöse, als die letzten an den Nerven hängenden Apparate lähmen.

Es geht aus dem Gesagten hervor, *dass in den allgemeinen Kreislauf gebrachte Atropingaben, welche sicher den gesammten Schweissapparat gelähmt haben, auch durch die grössten örtlichen Pilocarpingaben nicht übercompensirt werden können.* Es ist also auch auf dem *Luchsinger*'schen Wege der Beweis geführt, dass es keinen doppelseitigen Antagonismus zwischen Atropin und Pilocarpin gibt.

Es bleibt für die Schweissdrüsen jedoch noch ein Punkt zu erledigen übrig, nämlich, ob es zulässig ist, zwischen einem nervösen und einem nicht nervösen Schweissdrüsenabschnitt zu unterscheiden, und ob auch aus meinen Atropin- und Pilocarpinversuchen dieser Schluss gezogen werden darf. Es ist mir gelungen, einen positiven Beweis für die Berechtigung zu dieser Annahme auch von einer andern Seite zu führen. Unter 10 Kätzchen, denen ich von dem n. ischiadicus der einen Seite ein Stück ausschnitt, fand ich zwei, die nach 7 bzw. 10 Tagen die Reizbarkeit der Nerven nach der peripheren Seite gänzlich verloren hatten, so dass bei Reizung des bis zum Unterschenkel verfolgten, frischen, bei dem Vorversuch nicht verletzten Nervenabschnittes keine Spur von Schweiss mehr erregt werden konnte, bei denen aber Pilocarpin eine, sogar reichliche Schweisssecretion hervorrief. (Bei den 8 übrigen war diess auch durch Pilocarpin nicht mehr möglich, wahrscheinlich wegen der zu langen Zeit (2—3 Wochen, die ich bis zur Prüfung verstreichen liess.) Dieselben verhielten sich also genau wie die *Luchsinger*'schen Kätzchen; aber obwohl der Nerv sicher durch Degeneration gelähmt war und wie nach Atropin durch keine faradische Reizung mehr zur Hervorrufung einer Schweisssecretion genöthigt werden konnte, war Pilocarpin noch wirksam. Ich glaube nicht nöthig zu haben, den sich für die Frage des Antagonismus Interessirenden die Beweiskraft, welche diesen Versuchen innewohnt, des Weiteren auseinander zu setzen.

Pupille: a) In allen mit Atropin und Pilocarpin über die Schweisserregung angestellten, sowie in weiteren eigenen Versuchen habe ich auch das Verhalten der Pupille gegenüber diesen beiden Giften einer genauen Berücksichtigung unterzogen; aber es war mir weder in der Weise 1 oder 2, noch in der *Luchsinger*'schen Weise 3 möglich, die eingetretene vollständige Atropinwirkung durch Pilocarpin auch nur vorübergehend aufzuheben. Meine oft wiederholten Versuche sind zwingend und unzweideutig immer im Sinne des einseitigen Antagonismus ausgefallen.

b) Das *Harnack*'sche Physostigmin wurde von mir ebenfalls in seinem Verhalten zur atropinisirten Pupille geprüft. Sowohl bei gleichzeitiger örtlicher, wie bei gleichzeitiger allgemeiner Einwirkung beider Gifte war niemals eine Verengerung der Pupille zu bewirken; immer blieb die Atropinweite bestehen. Wenn ich dagegen sehr kleine Mengen Atropin in den Körper, grössere Mengen Physostigmin in den Bindehautsack brachte, dann konnte die erweiterte Pupille wieder verengt werden. Ueberstieg aber die in den allgemeinen Kreislauf gebrachte Atropinmenge die Höhe von 0,009 g, dann konnten selbst die möglichst grössten, theils in den Bindehautsack gebrachten, theils unter die Haut der Lider gespritzten Physostigmin-Mengen nie mehr, auch nur eine minimale Verengerung der Pupille bewirken.

Grössere Physostigmingaben konnte ich wegen dessen grosser Giftigkeit nicht mehr verwenden.

Die Erklärung ist einfach die analoge, wie bei den Atropin-Pilocarpinversuchen; nur dass das Pilocarpin nicht antagonistisch gegen Atropin wirkt, das Physostigmin aber zur Wirkung gelangt, wenn bei ungemein schwacher Atropinpupillenwirkung der wahrscheinlich musculäre Theil der Iris nicht ergriffen ist. Wenn Atropin auch diesen ergriffen hat, wie es sogar nach 1 Decimilligramm, örtlich beigebracht, der Fall ist, dann wirkt auch das Physostigmin im Ganzen nicht mehr antagonistisch.

Bei beiderseitigen allgemeinen Gaben also wirken beide Gifte nur auf die Oculomotoriusendigungen und deshalb überwiegt das lähmende Atropin das erregende Physostigmin; bei beiderseitiger örtlicher Einwirkung lähmt das Atropin sowohl die Oculomotoriusendigungen, wie den Sphincter iridis; es kommt also auch hier wieder das Physostigmin nicht zur Wirkung.

II.

Antagonismus in der Wirkung des Atropin und Physostigmin auf die Speicheldrüsen.

Bei einer grossen Reihe von Versuchen, in denen ich getrachtet hatte, die *Heidenhain*'schen Versuche über den Antagonismus in der Wirkung des Atropin und Physostigmin auf die Speichelabsonderung nochmals zu prüfen, war ich immer wieder zu meinen ursprünglichen Versuchsergebnissen gelangt, nämlich: dass Physostigmin nicht im Stande ist, die Atropin-Speicheldrüsenwirkung aufzuheben, genau, wie ich es bereits 1874 publicirt hatte. Es gelang mir aber in keiner Weise, darüber klar zu werden, woher das Abweichende unserer Versuchsergebnisse komme. *Luchsinger* zwar meint, die Versuche seien für mich sowie *Nawrocki* vielleicht zu complicirt gewesen. Wenn er das von seiner eigenen Person aus auf uns verallgemeinert, wäre es Unhöflichkeit, dagegen zu remonstriren; aber wenn er meine Versuchsangaben gelesen hätte — und das sollte man doch thun, bevor man critisirt — so würde er gefunden haben, dass meine Versuche alle genau so gut gelungen sind, wie die *Heidenhain*'schen, ja, dass ich die erste Abtheilung der *Heidenhain*'schen Versuche, die Atropinspeichelwirkung stets bestätigen konnte; dass also auf Reizung der Chorda, des Sympathicus mit grösster Regelmässigkeit Speichel aus den in den Speichelgang geführten Canülen lief; dass auf Atropin die Chordaspeichelsecretion versiechte u. s. w. Und wenn also der Versuch bis dahin genau so gut gelang, wie der *Heidenhain*'s: in der nachfolgenden Einspritzung von Physostigmin lag doch nicht eine Complication, dass Ungeschicklichkeit das Versuchsresultat hätte unrichtig machen müssen! Das Abweichende in meinen zuerst mitgetheilten Versuchen schien in eigentlich nebensächlichen Dingen zu liegen; während *Heidenhain* den Hund vorher curarisirte, morphinisirte ich; statt des extr. Calabar wandte ich Merk'sches Physostigmin an. In späteren, nach der Replik *Heidenhain*'s angestellten Versuchen suchte ich mich auch in nebensächlichen Dingen an die Versuchsangaben *Heidenhain*'s zu halten, aber immer und immer trat der für mich nicht überwindbare Widerspruch mit den Angaben *Heidenhain*'s ein. *H.* selbst schob das Misslingen auf die geringe Versuchszahl; ich hatte nur 2 Versuche mitgetheilt; jetzt verfüge ich über 11 Versuche mit

immer demselben Ergebniss. Auch glaubt *H.*, es möchten am Ende zu grosse von mir angewendete Stromstärken die Chorda getödtet haben; aber dies war auch nicht der Fall; gerade in Beziehung auf die Reizungsstärke hatte ich stets die grösste Vorsicht beobachtet. Ich liess daher schliesslich die Sache ruhen und überliess meine Rechtfertigung der Zeit.

Der Grund unserer entgegengesetzt lautenden Resultate wurde mir erst klar bei einer Prüfung der späteren Angaben *Luchsinger*'s, über welche ich im ersten Abschnitte verhandelt habe; desshalb habe ich die seit Jahren liegen gelassene Frage jetzt von Neuem aufgegriffen.

Heidenhain hat in seiner ersten Mittheilung über die antagonistische Wirkung des Atropin und Calabarextractes nur angegeben, dass er das Atropin in einen Zweig der Vena jugularis externa, dagegen nicht, in welchen Körpertheil er das Physostigmin bei seinen Versuchen gespritzt habe; in seiner zweiten Arbeit dagegen spritzt er ausnahmslos das Atropin in eine Schenkelvene; das Calabarextract dagegen in die zu beobachtende Speicheldrüse selbst, oder in die die Drüse mit Blut versorgende a. submentalis. In seiner ersten Mittheilung schreibt er noch ausdrücklich, *wenn auch jedes der beiden Gifte die manifeste Wirkung des andern auf die Drüsennerven aufhebe, so komme doch das Physostigmin nach Einverleibung des Atropin in mehrfacher Beziehung nicht mehr zu so ausgesprochener Geltung, wie es ohne dasselbe der Fall sei.* In seiner zweiten Mittheilung dagegen konnte er in allen seinen Versuchen ausnahmslos die Erregbarkeit der atropingelähmten Chorda durch Calabarextract wieder herstellen und spricht nirgends mehr von einem nicht so scharf ausgesprochenen Antagonismus.

Es liegt hier also dieselbe Constellation vor, wie es sich *Luchsinger* gegenüber auseinandergesetzt habe, und wie sie mir in dessen Arbeit zum ersten Mal aufgefallen ist. Der Unterschied unserer Ergebnisse mochte demnach darin gelegen sein, dass ich immer beide Gifte entfernt von dem zu prüfenden Organe dem Gesammtorganismus einverleibte, während *Heidenhain* vielleicht nur in seiner ersten Arbeit ähnlich operirte und wegen der dort nicht ganz sicheren Resultate in seiner zweiten Mittheilung eine andere Methode ganz, wie später *Luchsinger* einschlug und nun glaubt, damit die von mir angeregte Discussion beendet zu haben. Ich habe mittlreweile auf den 3 oben angegebenen Wegen auch an den Speicheldrüsen nochmals Versuche

gemacht und gefunden, dass es sich bei den Speicheldrüsen genau so verhält, wie bei den Schweissdrüsen:

1. Wenn ich beide Gifte dem allgemeinen Kreislauf einverleibte, wurde die Atropinwirkung nie durch noch so grosse Physostigmingaben aufgehoben.

2. Wenn ich beide Gifte nach einander oder mit einander gemischt unmittelbar in die Speicheldrüse selbst einspritzte, zeigte sich wieder die Atropinwirkung als die dominirende und durch Physostigmin nicht aufhebbar.

3. Wenn ich verhältnissmässig kleine Mengen Atropin's in den allgemeinen Kreislauf und grosse Mengen *Harnack*'schen Physostigmin's in die Speicheldrüse selbst spritzte, dann trat allerdings, wie *Heidenhain* angibt, wieder Speichelsecretion ein; aber nur bis zu einer bestimmten Grenze. Ueberstieg die Atropingabe die Menge von 0,01—0,03 pro Kilo Thier, dann war auch durch die stärkste örtliche Physostigmingabe, welche ohne unterhaltene künstliche Athmung ein normales Thier sogleich durch Athmungslähmung getödtet haben würde, keine Speichelsecretion mehr hervorzurufen. Es könnte Manchem scheinen, dass die von mir angewandten Physostigmingaben vielleicht zu klein geblieben wären; allein wie mich meine Vorversuche lehrten und wie dies auch *Harnack* angibt, ist das *Harnack*'sche Physostigmin ein so intensives Gift, dass schon die von mir angewendeten Gaben bedenklich gross sind und zum Theil in $^1/_4$—2 Stunden den Tod bewirkten, und jedenfalls grössere nicht blos den allgemeinen Tod, sondern auch selbst wieder eine complete Speicheldrüsenlähmung hervorgerufen haben würden.

Ich habe in den beiden letzten Versuchsreihen allerdings eine Methode *Heidenhain*'s nicht nachgeahmt, nämlich das Gift durch eine Drüsenarterie in Drüsen zu spritzen; einmal desshalb, weil diese Methode eine ungemeine Zeit beansprucht, sodann aber, weil meine Versuche mich lehrten, dass auch unmittelbare Einspritzung in das Drüsengewebe genau dasselbe leistet, wie die ungemein langwierige Ein- und Unterbindung, Bloslegung vieler Arterien. Ich konnte in allen Fällen, in denen ich gleich *Heidenhain* in den allgemeinen Kreislauf verhältnissmässig kleine Atropingaben spritzte, ausnahmslos durch unmittelbare Einspritzung grösserer Physostigminmengen in die Speicheldrüsen wieder Speichelabsonderung hervorrufen, ganz wie *Heidenhain*, und konnte an ein und demselben Thiere durch allmälige Einspritzung von

immer neuen Atropingaben genau die Grenze feststellen, an welcher in Folge completer Atropindrüsenlähmung auch durch die grösste Physostigmingabe keine Speichelsecretion mehr hervorgerufen werden konnte.

Es zeigte sich auch hier wieder, dass, wenn Physostigmin am atropinisirten Thiere Speichelsecretion hervorrief, diese Secretion spontan eintrat und nicht etwa durch Nervenreizung hervorgerufen werden konnte; wartete man ab, bis die spontane Speichelsecretion aufhörte, dann konnte man durch Chordareizung keinen weiteren Speichel mehr produciren.

Harnack, der aus theoretischen Erwägungen auch nicht an einen wahren doppelseitigen Antagonismus zwischen Atropin und Physostigmin glaubt und annimmt, dass Atropin nur auf die Speichelnerven, Physostigmin nur auf die Drüsensubstanz wirkt, meint, ein Beweis für seine Annahme dürfte voraussichtlich schwer zu führen sein. Ich denke, diesen Beweis durch folgende Versuchsanordnung in der That geführt zu haben.

Ein in der jetzt öfter beschriebenen Weise präparirtes Thier erhält subcutan eine kleine (0,001) Physostigminmenge eingespritzt. Es tritt starke Speichelsecretion ein.

Es wird eine kleine (0,003) Atropinmenge eingespritzt. Die Speichelsecretion hört auf und auch Reizung des Chordaastes ruft keine Speichelsecretion mehr hervor. Es ist also jedenfalls die Chorda gelähmt.

Es wird eine grössere Menge (0,005) Physostigmin in die Drüse gespritzt. Es tritt wieder Speichelsecretion ein und zwar, wie es scheint, spontan. Diese ohne alles Dazuthun eintretende Speichelsecretion hört bald, oft schon nach 3—5 Minuten wieder auf. Wenn der Nerv durch Physostigmin wieder erregbar geworden ist, dann muss nach dem Aufhören der spontanen Speichelsecretion diese durch Chordareizung wieder hervorgerufen werden können. Dies hat sich aber ausnahmslos als unmöglich erwiesen; folglich hat Physostigmin den Nerven nicht wieder erregbar gemacht und die spontane Secretion kam von einer Reizung des Drüsenparenchyms selbst. Eine neue kleine Physostigmin-(0,002) Einspritzung bewirkt, dass das Drüsenparenchym wieder erregbar, eine nachfolgende Chordareizung, dass diese immer noch gelähmt ist.

Nun werden grössere Atropinmengen (0,02) dem Körper ein-

verleibt. Daraufhin kann auch durch neue Physostigmingaben keine Secretion mehr hervorgerufen werden — ergo, jetzt ist auch das Drüsenparenchym gelähmt.

Schlussbetrachtungen.

Es ergeben sonach auch diese neuen Versuchsreihen die Richtigkeit meiner im Jahre 1872 ausgesprochenen Thesen über den physiologischen Antagonismus der Gifte.

Folgendes sind die Hauptergebnisse und die Erklärung derselben:

1. Sowohl an dem Schweissdrüsenapparat der Katze, wie an dem Speicheldrüsenapparat der Hunde und Katzen sind je zwei Theile, insofern sie sich gegen die genannten Gifte (Atropin, Pilocarpin und bezw. Physostigmin) verschieden verhalten, zu unterscheiden. Wir wollen den einen dieser Theile den nervösen, den anderen den drüsenzelligen nennen, und beide in einer analogen Beziehung zu einander stehend denken, wie z. B. in den motorischen Apparaten die Nervenendigungen (Endplatten) und die contractilen Zellen.

2. Die nervösen Theile der genannten Drüsen werden von den verhältnissmässig kleinsten Gaben der genannten Gifte afficirt (vom Atropin gelähmt, vom Pilocarpin bezw. Physostigmin erregt); die drüsenzelligen dagegen werden von den verhältnissmässig kleinsten Gaben dieser Gifte unberührt gelassen. Atropin in kleinster Gabe hebt demnach die Schweiss-, bezw. Speichelsecretion auf, nur in Folge Lähmung der nervösen Drüsentheile, Pilocarpin bezw. Physostigmin in kleinster Gabe ruft starke Schweiss- bezw. Speichelausscheidung hervor nur durch Erregung der nervösen Drüsentheile.

3. Von verhältnissmässig grossen Gaben der genannten Gifte werden sowohl die nervösen wie die zelligen Theile der genannten Drüsen afficirt. Grosse Gaben Atropin heben demnach die Speichel- und Schweiss-Secretion auf durch Lähmung sowohl der nervösen wie der zelligen Drüsentheile, grosse Pilocarpin- und Physostigmingaben rufen diese Ausscheidungen hervor durch Erregung beider Theile.

4. Atropin wirkt übrigens in oben genannter Weise bei einer viel kleineren Dosirung, als Pilocarpin und Physostigmin, mit anderen Worten: sämmtliche Drüsentheile sind viel empfind-

licher gegen das erstere, wie gegen die letztgenannten Gifte, die Minimal- und Maximalgaben des ersten Giftes sind bedeutend kleiner zu greifen, als die Minimal- und Maximalgaben der letzteren.

5. Kleine und bezw. grosse Atropingaben übercompensiren in ihrer Wirkung stets kleine und bezw. grosse Pilocarpin- und Physostigmingaben.

6. Es überwiegt daher immer die Atropinwirkung sowohl, wenn a) kleine Atropin- und kleine Pilocarpin-, bezw. Physostigmingaben gleichzeitig, oder vor- und nacheinander in den Körper kommen, als auch b) wenn grosse Atropin- und grosse Pilocarpingaben gleichzeitig oder vor- und nacheinander in den Körper kommen. Es bleibt sich hiefür auch gleich, ob diese verhältnissmässig gleichen Gaben in den allgemeinen Kreislauf kommen, oder ob sie nur örtlich applicirt werden. Es wirken in diesen Fällen beide Giftreihen immer genau auf die gleichen engbegrenzten Organtheile, die kleinen Gaben auf den nervösen, die grossen Gaben auf den nervösen und zelligen Theil der Drüsen.

7. Nur wenn durch eine unverhältnissmässig niedrige Dosirung des Atropins einzig der nervöse Drüsentheil gelähmt wird, können grosse Pilocarpin- und bezw. Physostigmingaben durch Erregung der intact gebliebenen Drüsentheile eine schnell vorübergehende Secretion erregen und dadurch einen doppelseitigen physiologischen Antagonismus vortäuschen.

8. Genau so verhält sich die Pupille gegen Atropin und Physostigmin.

9. Pilocarpin aber kann bei keiner Applicationsweise die Pupillenwirkung des Atropin aufheben.

Es möge mir zum Schluss erlaubt sein, die Wandlungen, welche die Lehre vom physiologischen Antagonismus allmälig erfahren hat, in wenigen Strichen zu skizziren. Der Glaube an einen wahren doppelseitigen Antagonismus in der Wirkung zweier Gifte reicht von der ältesten bis auf die neueste Zeit. Nachdem zuerst von mir das Irrige dieser Anschauung dargethan worden war durch den Nachweis, dass nur ein lähmendes Gift die Wirkung eines erregenden Giftes auf ein bestimmtes engbegrenztes Organ aufheben kann, aber nicht so, dass dieses Organ ad integrum restituirt wird, sondern nur so, dass es, weil gelähmt, seine Erregung und Reizbarkeit verliert u. s. w., wurde die alte Anschauung, dass manche Gifte ihre physiologische Wirkung gegen-

seitig aufheben könnten, wie Plus und Minus, nochmals an einigen Beispielen vertheidigt von *Heidenhain* und *Luchsinger*.

Eine ganz neue Art des Antagonismus wurde mittlerweile aufgestellt durch *Harnack*. Indem er mir zugibt, dass wirklich von zwei auf dasselbe engbegrenzte Organ wirkenden Giften nur das lähmende immer die Wirkung der erregenden z. B. das Atropin die Herzwirkung des Muscarin (nicht umgekehrt) aufhebe: behauptet er, dass es aber andere Gifte gebe, die ihre sichtbaren Wirkungen deshalb gegenseitig aufheben könnten, weil sie nicht auf einen und denselben Punkt, sondern auf zwei hintereinander liegende Punkte einwirkten; es finde eine gegenseitige Aufhebung der Wirkung statt, ohne dass ein scharfer Wirkungsantagonismus vorhanden sei.

So bewirkten Physostigmin und Atropin an einzelnen Körpertheilen entgegengesetzte Wirkungen, aber nicht durch eine Erregung derselben, sondern anderer Apparate in diesen Theilen. Während also Muscarin genau dieselben Oculomotoriusendigungen, Chordaspeichel- und Herzhemmungsapparate errege, welche Atropin lähme, so dass es aus diesen Gründen laut meiner These nicht im Stande wäre, die Atropinwirkung aufzuheben: errege Physostigmin lauter peripherer gelegene Organe, den M. sphincter im Auge, das Drüsenparenchym in der Speicheldrüse, den Herzmuskel, also nicht nervöse, sondern musculöse Apparate und könne daher in der That die Wirkung des Atropin auf die Gesammtorgane ebenso gut aufheben, wie dieses seine Wirkungen zu Nichte machen könne.

Ich habe daraufhin schon vor zwei Jahren hervorgehoben, dass, wenn man auch die Richtigkeit der *Harnack*'schen Angaben zugibt, immer noch eine Räthselfrage zu lösen übrig bleibt. Wenn nämlich Physostigmin wirklich nicht dieselben Organtheile erregt, welche das Atropin lähmt, sondern weiter gegen die Peripherie gelegene, und wenn in Folge dessen wirklich eine vorausgegangene durch Atropinlähmung bedingte Functionsstörung eines Organs durch Physostigmin aufgehoben werden könnte: dann müsste umgekehrt das Atropin die Physostigminwirkung nicht verhindern können. Wenn die Pupillenverengerung nach Physostigmin einzig durch Erregung des Irismuskels zu Stande kommt, müsste es gleichgültig sein, ob die hinter demselben gelegenen Oculomotoriusendigungen durch Atropin gelähmt werden, es wären ja die Verhältnisse in der Iris die gleichen, ob Atropin zuerst

und Physostigmin zuletzt, oder umgekehrt Physostigmin zuerst und Atropin zuletzt gegeben würden; in beiden Fällen müsste nach einer gewissen Zeit in gleicher Weise der Irismuskel erregt, das Ocularmotoriusende gelähmt und demnach die Pupille immer verengt sein. In der That aber und von allen Beobachtern ohne Ausnahme wurde gefunden, dass die durch Physostigmin verengte Pupille nicht allein zur Norm zurückgeführt, sondern auch sogar erweitert wird durch nachfolgende Atropineinträufelung. Wie könnte Erweiterung eintreten, wenn die von *Harnack* und *Witkowski* behauptete Physostigminerregung des Muskels durch Atropin nicht gehoben würde?

Dieses letzte Räthsel scheint mir nun durch meine oben mitgetheilten Versuche und deren Ergebnisse endlich auch seine Lösung gefunden zu haben. Vielleicht ist damit der langjährig geführte Streit seinem Ende entgegengeführt worden. Die dabei gefundenen Gesetze lauten, allgemein ausgedrückt, jetzt folgendermassen:

Es gibt keinen wahren doppelseitigen Antagonismus zwischen zwei Giften. Die durch ein Gift bewirkte Lähmung eines engbegrenzten Organtheiles kann durch ein denselben Theil erregendes Gift nicht aufgehoben werden. Die durch ein Gift bewirkte Erregung eines engbegrenzten Organtheiles kann durch ein denselben Theil lähmendes Gift insofern aufgehoben werden, indem der vorher erregte Theil gelähmt wird.

Diese von mir schon vor 5 Jahren aufgestellten Gesetze bleiben demnach bestehen.

Dagegen kann ein wahrer doppelseitiger Antagonismus zwischen zwei Giften *vorgetäuscht* werden dadurch, dass ein lähmendes Gift in ungemein kleiner Gabe nur den nervösen Endtheil eines Organes lähmt, dagegen den drüsenzelligen oder muskulösen Theil intact lässt. Indem nun ein erregendes Gift auf letzteren Theil wirkt, kann der Schein erweckt werden, als ob die gelähmten Theile wieder erregt worden wären.

Wendet man das lähmende Gift in einer solchen Gabe an, dass auch die drüsenzelligen und muskulösen Endtheile ergriffen bezw. gelähmt werden, dann ist keine, selbst die grösste Gabe des erregenden Giftes mehr im Stande, die lähmende Wirkung des ersten aufzuheben.

Ueber die physiologische Wirkung des Cocaïn.[1]

Von

Dr. B. von ANREP.

Das von mir angewendete, von *Merk* in Darmstadt bezogene Cocaïn hat einen leicht bitterlichen Geschmack, hell rosarothe Farbe und ist von neutraler Reaction. Ich benutzte stets salzsaure Cocaïnlösungen von neutraler, oder nur sehr schwach saurer Reaction.

Oertliche Wirkung. a) Auf Hautnerven. Ich habe mir selbst eine schwache Cocaïnlösung (0,003 : 0,5) unter die Haut des Armes eingespritzt und empfand zuerst das Gefühl von Wärme; sodann trat Unempfindlichkeit gegen ziemlich starke Nadelstiche an der Stelle der Einspritzung ein; nach 15 Minuten wurde die Haut an dieser Stelle ganz roth, nach ungefähr 25 — 30 Minuten verschwanden alle diese Erscheinungen wieder.

b) Auf Zungennerven. Pinseln der Zunge mit ein wenig stärkeren Lösungen (0,005 : 0,5) wirkt betäubend auf die Geschmacksnerven; 15 Minuten nach dem Pinseln konnte ich Zucker, Salz und Säurelösungen auf der gepinselten Stelle nicht von einander unterscheiden; auch nach Nadelstichen folgte kein Schmerzgefühl, während die andere nicht gepinselte Seite der Zunge normal reagirte. Diese Wirkung des Cocaïn dauert nach einmaligem Pinseln nicht länger als 20—25 Minuten, kann aber auch mehrere Stunden fortdauern; wenn man das Pinseln von Zeit zu Zeit wiederholt, hinterlässt es jedoch keine Folgen.

[1]) Auszug aus einer ausführlicheren Veröffentlichung in *Pflüger*'s Archiv Bd. 21 S. 38.

c) Auf die Pupille. Bei örtlicher Anwendung auf die Pupille tritt bei Warmblütern immer Mydriasis ein, bei Fröschen dagegen nicht constant. Es genügt ein halbes Milligramm, um eine Pupillenerweiterung 8—12 Minuten nach dem Eintröpfeln hervorzurufen; jedoch ist diese Pupillenerweiterung auch nach grösseren Gaben nie eine maximale und nur von kurzer Dauer. Atropin erweitert noch immer die schon von Cocaïn erweiterte Pupille.

Wirkung des Cocaïn auf Kaltblüter.

A. Allgemeine Wirkung.

Die Cocaïnwirkung tritt sehr schnell nach der Einspritzung ein und erreicht ihr Maximum schon in wenigen Minuten. *Sehr kleine Gaben* (0,001—0,002) rufen bei Fröschen (r. esculenta) entweder keine nachweisbare Wirkung hervor, oder aber in einzelnen Fällen (2 von 7) eine sehr lebhafte Erregung, die sich durch unaufhörliche mächtige Sprünge und lautes Quacken, sowie durch starke Zunahme der reflectorischen Erregbarkeit zu erkennen gibt. In 10—12 Minuten kehren diese Thiere wieder zum vollständigen Normalbefinden zurück, ohne eine Spur von nachfolgender Mattigkeit oder Schwäche zu verrathen.

Mittlere Gaben (0,005—0,01) bewirken im Beginne immer eine starke Erregung (lebhafte und grosse Sprünge), dann aber wird der Frosch, wenn er nicht gereizt wird, ruhig und verändert seine Lage nur sehr selten und mit sichtlicher Anstrengung. Auf schwache Hautreize treten heftige Zuckungen in den Extremitäten auf, die in einzelnen Fällen sogar einen tetanischen Charakter annehmen, und Fluchtversuche, die das Thier jedoch nur schwer vom Platze bringen. Die Schwäche in der Fortbebewegungsmöglichkeit nimmt rasch zu, und das Thier liegt dann flach auf dem Bauch, die hinteren Extremitäten sind ausgestreckt und können nicht mehr an den Bauch angezogen werden; nur auf sehr starke Reize treten noch ganz schwache Reflexbewegungen ein. Bald hat der Frosch auch diese, zuerst an den hinteren, dann an den vorderen Extremitäten vollständig verloren; er kann sich auch nicht mehr im Gleichgewicht halten und bleibt in jeder Stellung unverändert liegen; auch die Athemzüge verschwinden, das Herz schlägt äusserst langsam und der Frosch liegt, seiner

willkürlichen und seiner Reflexbewegungen vollständig beraubt, wie todt viele Stunden lang. Nach 6—15 Stunden bei Gaben von 0,005 und nach 24—40 Stunden bei Gaben von 0,01 beginnt er sich sodann sehr allmälig zu erholen. Er fängt wieder an zu athmen, erst nur selten und oberflächlich, dann immer öfter und regelmässiger. Hautreizungen können schon schwache Reflexbewegungen hervorrufen, und umgekehrt früher und leichter an den hinteren Extremitäten wie an den vorderen. Allmählig kehrt auch die Fähigkeit, willkürliche Bewegungen auszuführen, wieder, und nach einigen Stunden wird der Frosch wieder ganz normal.

Die Wirkung von *grossen Gaben* (0,02—0,04 g) ist viel intensiver, aber sehr ähnlich denen der mittleren Gaben. Es tritt fast gleich nach der Einspritzung (2—5 Min.) eine vollständige allgemeine Lähmung ein, mit Athem- und Herzstillständen. Diese Prosternation kann 3—4 Tage lang dauern, und doch ertragen es die Frösche nach 0,02 und 0,03 g immer, und nach 0,04 g in den meisten Fällen. Tödtlich sind die Gaben, welche grösser sind, als 0,04 g. Die Section zeigt eine ausserordentliche Blutüberfüllung der grossen Venen und des Herzens, besonders der Vorhöfe.

B. Verhalten der einzelnen Organe und Functionen.

1. *Das Herz.* Die Herzthätigkeit bleibt bei Fröschen nach Cocaïnanwendung entweder unverändert, oder wird geschwächt bis zum diastolischen Stillstand. Grössere Gaben von 0,003 an setzen die Pulsfrequenz sehr beträchtlich herab und schwächen die einzelnen Herzkontraktionen, indem erst der Ventrikel angegriffen wird; die Vorhöfe contrahiren sich noch lange nachher in demselben Rythmus fort, bis auch sie in ihrer Thätigkeit geschwächt werden. Nach grossen Gaben entsteht, wie auch nach lethalen erst einige Stunden nach der Vergiftung ein diastolischer Herzstillstand. Die N. N. vagi blieben nicht unbeeinflusst; schon nach mittleren Gaben (von 0,007—0,01) wurden sie vollständig gelähmt. Die kleinen Gaben dagegen haben keinen merkbaren Einfluss auf die hemmenden Fasern, auch konnte ich nie eine vorübergehende Herabsetzung in der Reizbarkeit der N. N. vagi beobachten. Entweder blieben sie vor wie nach der Vergiftung bei denselben Stromstärken gleich reizbar, oder sie wurden vollständig gelähmt.

2. *Verhalten der Respiration.* Kleine Gaben 0,0005 — 0,0025 bleiben ohne merkbaren Einfluss auf das Athmen. Gaben von 0,003 — 0,007 g beschleunigen dasselbe; im Anfang wird das Athmen tiefer, noch grössere Gaben dagegen rufen nach kurzdauernder Beschleunigung grosse Athembeschwerden hervor, welche bis zum vollkommenen Stillstand sich steigern können. Endlich bei gewissen Gaben (0,025 und mehr) tritt eine Verlangsamung und Stillstand des Athmens ein, ohne vorangegangene Beschleunigung. Je nach der Gabe kann der Athemstillstand von 6 — 12 Stunden, bis zu zwei oder drei Tagen dauern; gewöhnlich entsteht er etwas früher, als die allgemeine Lähmung, geht aber auch früher vorüber als die letztere. Nach Gaben von mittlerer Grösse treten auch zuweilen (2 Mal auf 13) kurzdauernde Athemstillstände ein. Nach einer, kurze Zeit dauernden Beschleunigung des Athmens, indem die Athemzüge immer oberflächlicher werden, tritt einige Secunden dauernder Stillstand ein, dann macht der Frosch wieder einige tiefe Einathmungen, welche nach einigen Augenblicken wieder oberflächlicher werden, bis ein neuer Stillstand entsteht u. s. w.

3. *Verhalten der Pupille.* In den meisten aber nicht in allen Fällen (in 10 von 22) tritt nach Gaben von mittlerer Grösse eine Pupillen-Erweiterung ein. Die ganz kleinen Gaben bleiben ohne Wirkung auf die Pupille, nur von 0,004 an, bei subcutaner Anwendung entsteht einige Minuten nach der Einspritzung Pupillenerweiterung. Dieser Erweiterung der Pupille geht keine Verengerung voraus; auch erweitert sich die Pupille nach Cocaïn-Vergiftung nie maximal. Die Dauer der Erweiterung beträgt gewöhnlich nur einige Stunden, nach grossen Gaben kann sie aber auch eine längere Zeit fortdauern.

4. *Das Rückenmark; Wirkung des Cocaïn auf die Reflexerregbarkeit; Reflexe auf Säurereizung der sensiblen Hautnervenendigungen.*

Zu den Reflexversuchen werden R. esculenta und R. temporaria benützt. Um die störenden willkürlichen Bewegungen der Thiere fern zu halten, wurden die Frösche decapitirt, oder die Hemisphäre durch das Schädeldach mit einem scharfen spitzen Messer durchtrennt, in einer die beiden hinteren Augenwinkel verbindenden Linie Darauf liess ich die Thiere $^1/_2$ — 1 Stunde ruhig hängen, um sie von den gewaltsamen Eingriffen sich erholen zu lassen. Als Reizmittel wendete ich die Schwefelsäure an in

einer Verdünnung von 1 Theil concentrirter Säure auf 750 Theile Wasser. Nach jeder Probe wurden die Pfoten des Thieres sorgfältig mit destillirtem Wasser von der anhaftenden Säure abgespült. Nur mit solchen Thieren, bei welchen noch bei mehrmaligen Proben die Reflexthätigkeit annähernd constant blieb, wurde zum Experiment übergegangen. Als Zeitmass diente mir ein Metronom, welches 100 Schläge in der Minute machte. Als massgebend wurde die Bewegung betrachtet, bei welcher der eingetauchte Schenkel über das Niveau der Flüssigkeit gehoben wurde.

Aus den in dieser Weise angestellten Versuchen (29) ging hervor, dass 1) Gaben 0,0005 bis 0,0015 gar keine Wirkung auf die Reflexerregbarkeit haben; 2) Gaben von 0,002—0,004 in einigen Fällen (3 auf 12) die Reflexe erhöhen, ohne ein nachfolgendes Sinken derselben zu bewirken; in anderen Fällen dagegen (7 auf 12) nach einer kurz dauernden Erhöhung in der Reflexerregbarkeit, ein längere Zeit dauerndes Sinken derselben erfolgt, dass 3) Gaben von 0,008 an und grössere die Reflexe (zur Säurereizung) vollständig, ohne eine vorübergehende Erhöhung, lähmen. *Reflex auf faradischen Hautreiz.* An Fröschen (r. temporaria und r. esculenta), die wie in der vorigen Versuchsreihe decapitirt, oder deren Hemisphären abgetrennt waren, wurden feine Electroden vor der secundären Rolle des *Du-Bois-Reymond*'schen Schlittens (2 *Daniell* Elemente) immer auf dieselben Hautstellen einer hinteren Extremität geleitet. Die Untersuchung des Rollenabstandes, bei welchem von der electrisch gereizten Fusshaut die minimalsten Reflexe ausgetauscht wurden, geschah von 10 zu 10 Minuten. Aus diesen Versuchen (12) zeigte sich, dass kleinste Gaben ohne Wirkung bleiben, kleine Gaben 0,0014—0,003) die Reflexerregbarkeit für electrische Hautreize auf kurze Zeit und nicht sehr beträchtlich erhöhen, grosse Gaben die Reflexerregbarkeit herabsetzen, aber dennoch eine vollständige Reflexlähmung nur nach tödtlichen Gaben und erst mehrere Stunden nach der Vergiftung bewirken. *Versuche über das Verhalten der Reflexerregbarkeit bei electrischen Reizen der Nervenstämme.* Die Frösche werden wie angegeben präparirt; auf einer Seite wird der N. ischiadicus unter Schonung der Gefässe frei präparirt, an einer Stelle angebunden und an seinem centralen Ende durch feine Electroden mit der secundären Rolle des *Du-Bois-Reymond*'schen Schlittens verbunden. Es wurde darauf gesehen, dass kein Vertrocknen der Nerven stattfand (Benetzung mit 0,6 %

Kochsalzlösung), und zuerst wurde der weiteste Rollenabstand bestimmt, bei welchem noch eine Reflexzuckung entsteht, dann wurde der Frosch mit verschiedenen Cocaïngaben vergiftet und wieder auf Reflexerregbarkeit eine Zeit nach der Vergiftung geprüft. Die Ergebnisse aus diesen Versuchen (7) entsprechen vollkommen den früheren. Die kleinen Gaben erhöhen unbedeutend und nur für eine kurze Zeit die Reflexerregbarkeit, die grösseren setzen sie sehr beträchtlich herab, die tödtlichen lähmen dieselbe vollständig.

5. *Vergleichende Versuche über die Cocaïn-Wirkungen auf die sensiblen und motorischen Nerven.* Nach der oben erwähnten Methode wurden die Frösche vorbereitet, der n. ischiadicus auf einer Seite präparirt, durchschnitten und bald das periphere, bald das centrale Ende electrisch gereizt.

Es ergab sich, dass die kleinen Cocaïngaben die Empfindlichkeit der sensiblen Nerven erhöhen, ohne auf die motorischen einen Einfluss zu haben. Grössere Gaben bewirken nach kurzdauernder Erhöhung in der Reizbarkeit der sensiblen (nicht motorischen) Fasern eine Herabsetzung derselben. Grosse Gaben lähmen fast vollständig die sensiblen Fasern des n. ischiadicus und setzen beträchtlich auch die Reizbarkeit der motorischen Fasern herab, vollständig werden dennoch die letzteren nie gelähmt. *Die Unterbindung der arter. iliaca communis auf einer Seite* bewirkt keinen wesentlichen Unterschied in den Reflexerscheinungen bei dem mit Cocaïn vergifteten Frosche, die reflexlähmende Wirkung des Cocaïn tritt nur ein wenig später auf der unterbundenen Seite ein. Es ist demnach zu schliessen, dass Cocaïn in erster Linie die Endigungen der sensiblen Nerven selbst lähme.

Die tactilen Reflexe werden durch Cocaïn am ehesten aufgehoben. Schon nach Gaben von mittlerer Grösse werden die letzteren vollkommen gelähmt. Stärkeres Kneifen, Verletzungen, Schneiden, bleiben gänzlich ohne Erfolg — es entsteht nicht die geringste Zuckung. In diesem Stadium können die Reflexe durch Säurereizung noch hervorgerufen werden.

6. *Quergestreifte Extremitätenmuskeln.* Aus zahlreichen Versuchen ergab sich, dass die Zuckungsnerven bei directer und indirecter electrischer Reizung, sowohl wenn die Frösche vergiftet, als wenn sie nicht vergiftet sind, nur sehr wenig von einander abweichen; es ist demnach anzunehmen, dass Cocaïn keinen Einfluss auf die Erregbarkeit der Muskelfaser selbst hat.

7. *Einfluss auf die Gefässe.* Nach Gaben von mittlerer Grösse beobachtet man stets bedeutende Verengerung der peripheren Arterien. Die arteriellen Gefässe der Zunge und der Schwimmhaut verengen sich einige Minuten später nach der Einspritzung auf mehrere Mikromillimeter, zuweilen sogar auf die Hälfte ihrer früheren Breite. Diese Verengerung dauert zuweilen mehrere Stunden, verschwindet jedoch viel früher, als alle andere Vergiftungssymptome, indem die Gefässe allmälig zu ihrem früheren Volumen zurückkehren, oder erst auf 2—4 Mikrotheile breiter werden und erst dann wieder ihre frühere normale Grösse erreichen.

Die Wirkung des Cocaïn auf die Frösche ist demnach folgende:

Nur Gaben von 0,002 g an rufen Vergiftungs-Symptome hervor. Die *kleinen Gaben* haben eine allgemeine erregende Wirkung, welche jedoch nur von kurzer Dauer ist. Sie beschleunigen das Athmen, erhöhen die Reflexe, lassen das Herz unbeeinflusst und verlangsamen den Puls; in der Mehrzahl der Fälle erweitern sie die Pupille und verengen die Gefässe (mittlere Gaben). Ihre Wirkung ist gewöhnlich eine rasch vorübergehende, nach 6—14 Stunden erholen sich die Frösche vollständig. *Grosse Gaben* rufen rasch nach der Anwendung eine immer zunehmende Schwäche in der Bewegungsthätigkeit bis zur allgemeinen Lähmung hervor. Der Frosch liegt Stunden, Tage lang wie todt, seiner willkürlichen Bewegungen vollständig beraubt. Die Reflexe werden entweder herabgesetzt oder vollkommen gelähmt. Erst verliert der Frosch seine tactilen Reflexe, dann die durch chemische Reize bedingten; und nur bei tödtlichen Gaben auch diejenigen, welche auf electrischem Wege entstehen; zuletzt erst die durch Hautreize hervorgerufenen und diejenigen, welche durch Nervenstammreize entstehen.

In erster Linie und am vollkommensten lähmt das Cocaïn die sensiblen Nervenendigungen, dann die sensiblen Nerven selbst. Auch setzt es die Erregbarkeit der motorischen Nerven beträchtlich herab, ohne sie oder das Rückenmark gänzlich zu lähmen. Die quer gestreiften Muskeln bleiben unbeeinflusst. Dagegen wird am wesentlichsten das Athmen und das Herz durch Cocaïn angegriffen.

Es entsteht Athemstillstand und grosse Verlangsamung, oder diastolischer Stillstand in der Herzthätigkeit, welcher mehrere

Tage dauern kann; ebenso werden die nn. vagi gelähmt. Bei Entgiftung wird zuerst des Athmen wieder normal, dann allmälig die Reflex- und Herzthätigkeit und am spätesten und schwierigsten die willkürliche Bewegung.

Tödtliche Gaben sind die Gaben von 0,045 an.

Wirkung des Cocaïn auf die Warmblüter.

Als Versuchsthiere dienten Kaninchen, Hunde, Katzen und Tauben.

A. Allgemeine Vergiftungserscheinungen.

1. Kaninchen (15 Versuche). Kleine milligrammatische Gaben zeigen keinen merkbaren Einfluss, nur Gaben von Centigrammen an rufen allgemeine Vergiftungs-Erscheinungen hervor, welche einen eigenthümlichen Charakter haben. Gleich nach der Einspritzung einer kleinen wirksamen Gabe (0,012 — 0,022 per Kilo) bemerkt man als erstes Symptom eine constante Unbeweglichkeit des ganzen Thieres; das Kaninchen scheint wie betäubt, bleibt ruhig auf derselben Stelle sitzen; diese Betäubung, Unbeweglichkeit ist eine rasch vorübergehende und dauert nur einige Minuten; es folgen dann Aufregungssymptome. Das Kaninchen fängt an zu laufen, macht lebhafte grosse Sprünge (zuweilen in die Höhe), spitzt seine Ohren hoch, zeigt ein Verlangen nach Bewegung und eine Aufregung, die nicht von Schmerzen herzurühren scheint; nach 15—20 Minuten wird es ruhiger, bleibt auf kurze Zeit auf demselben Platze sitzen, dann fängt es wieder an zu laufen; allmälig werden die Ruhepausen immer grösser, das Laufen ist nicht mehr so schnell und nach Verlauf von 1—2 Stunden kehrt das Thier zu seinem früheren Verhalten zurück. Grössere Gaben (0,04—0,05 pr. Kilo) rufen in erster Linie dieselben Erscheinungen hervor. Es tritt auch erst Unbeweglichkeit, Betäubung ein, dann Aufregung, welche sich im fortwährenden Laufen und Springen ausdrückt. Bald aber wird das Kaninchen wieder unbeweglich, es zittert, und bleibt mit beschleunigtem Athem auf derselben Stelle sitzen. Wenn man das Kaninchen sich fortzubewegen zwingt, so bemerkt man, dass die hinteren Extremitäten wie gelähmt sind und nur nachgeschleppt werden; später werden auch die vorderen Extremitäten schwach, tragen das Thier nicht mehr

und liegen im rechten Winkel zur Körperaxe platt auf dem Boden. Das Kaninchen liegt dann zitternd auf dem Bauch; bald aber kann es auch diese Lage nicht mehr einhalten und fällt auf die Seite. Es verfällt in hochgradiges Zittern am ganzen Körper, in Kaubewegungen, beschleunigtes Athmen, Schnarchen, Zuckungen der hinteren Extremitäten, während die vorderen immer noch ihre eigenthümliche Stellung beibehalten. Von Zeit zu Zeit kommen stossweise Schwimmbewegungen und allgemeine klonische Krämpfe. In diesem Zustande bleibt das Thier je nach der Gabe 15—45 Minuten lang, dann verschwinden alle diese Vergiftungserscheinungen eine nach der anderen. Erst wird das Kaninchen viel ruhiger, man bemerkt keine Krämpfe, keine Schwimmbewegungen mehr, das Athmen wird wieder normal, schwaches Zittern und die Lage des Kaninchens verräth nur allein seinen kranken Zustand; die Schwäche der hinteren Extremitäten geht eher vorüber, als die der vorderen; ungefähr 2—3 Stunden nach der Vergiftung wird das Kaninchen wieder munter und gesund, ohne nachfolgende Mattigkeit und Müdigkeit zu zeigen.

Gaben von 0,06—0,075 per Kilo beeinflussen ganz in derselben Weise, nur stärker. Die Lähmung der Extremitäten kommt schneller (die hinteren Extremitäten werden früher geschwächt als die vorderen) die Krämpfe werden stärker und haben zuweilen einen tetanischen Charakter.. Es treten auch immer Kaubewegungen, dann Pendelbewegungen mit dem Kopfe und sehr oft ein Opisthotonus ein. In einigen Fällen sah ich sich mehrmals wiederholend ein Epilepsie ähnliches Bild auftreten. Als sehr charakteristische Erscheinung sind die lang dauernden Schwimmbewegungen der stark auseinander gestreckten Extremitäten (Anspannung der Extensoren). Alle diese Bewegungen und Krämpfe kommen immer stossweise nach Intervallen zuerst von kurzer Dauer, dann werden diese Ruhepausen immer grösser und die aufeinander folgenden Krämpfe immer schwächer. Das Athmen wird erst stark beschleunigt, dann aber tritt eine grosse Athembeschwerde ein. Die Entgiftung entsteht erst nach einigen Stunden, auch bleiben noch längere Zeit Mattigkeit und Schläfrigkeit sichtbar.

Lethal wirken Gaben von 0,10 g per Kilo. Der Tod tritt einige Stunden, zuweilen auch einige Minuten nach der Vergiftung unter Athemlähmung und sehr heftigen Krämpfen ein. Bei

der Sektion unmittelbar nach dem Tode pulsirt das Herz noch einige Minuten lang fort.

2. *Hunde*, (8 Versuche). Die Hunde zeigen eine viel grössere Empfindlichkeit gegen das Cocaïn, als die Kaninchen. Schon Gaben von 0,005 g per Kilo rufen leichte Vergiftungserscheinungen hervor. Der Hund wird unruhig, es entsteht ein kleiner Aufregungszustand, welcher sich durch fortwährendes Laufen und Bellen ausdrückt. Die Pupille wird erweitert; jedoch sind alle diese Vergiftungssymptome nur von kurzer Dauer. Schon nach einer halben Stunde verschwinden sie vollständig.

Gaben von 0,01 per Kilo haben schon eine heftige und dauernde giftige Wirkung, welche sich hauptsächlich in einer starken Aufregung des Hundes ausdrückt. Das Bild der durch Cocaïn bedingten Aufregung bei einem Hunde war folgendes: Der im unvergifteten Zustande seinem ganzen Wesen nach ruhige Hund wird nach Cocaïnvergiftung (0,01 per Kilo) wie umgewandelt; er bleibt fast unmittelbar nach der Einspritzung keinen Augenblick auf derselben Stelle, sondern tanzt stets auf den hinteren Füssen stehend, mit in die Höhe gehobenem Leibe und in die Höhe gestreckten vorderen Füssen immer im Kreise um den Versuchsansteller herum. Alle seine Körpermuskeln sind in einer unaufhörlichen Arbeit. Der Schwanz bewegt sich unaufhörlich, die Bauch- und respiratorischen Muskeln sind in fortwährendem Spiele. Dabei haben alle diese den ganzen Körper packenden Bewegungen nichts Krampfhaftes an sich, sondern der Hund erscheint in diesen Bewegungen genau so, wie wenn er plötzlich von einer lebhaften Freude, z. B. durch das Wiedersehen seines Herrn beglückt worden wäre. Aus dem ganzen Gesichtsausdruck und dem ganzen Benehmen sieht man, dass er keineswegs diese Bewegungen aus unangenehmem Gefühle macht, sondern dass er dabei immer sehr freudig erregt ist. (Keine Schmerz-Empfindungen). Das Eigenthümliche des Cocaïnzustandes besteht nur darin, dass der Hund nicht wie ein normaler, sich lebhaft freuender nur kurze Zeit solche Bewegungen macht, sondern Stunden lang unaufhörlich, keine Secunde ruhig bleibt, vorausgesetzt, dass man ihm freies Spiel lässt; wenn man ihm die Hand auf den Kopf oder auf den Rücken legt, so kann er sich willkürlich ruhig halten, und nur das fortdauernde beschleunigte Athmen verräth den aufgeregten Zustand. Ein solcher Zustand dauert 1—3 Stunden, dann wird der Hund immer ruhiger, das

Athmen wird normaler und der Hund kommt zu seinem früheren Zustande zurück, ohne eine merkbare nachfolgende Wirkung zu zeigen; er bleibt vielmehr ganz frisch und munter.

Bei *grösseren Gaben* (0,015 per Kilo) kann man schon die ersten Augenblicke die giftige Wirkung auftreten sehen. Die Physiognomie des Hundes ändert sich plötzlich und sehr merkbar. Der Hund bleibt auf einem Platze stehen und scheint besorgt zu werden. Er schaut um sich, spitzt seine Ohren hoch und beriecht fortwährend. Er scheint die ihm umgebenden sonst gut bekannten Personen nicht mehr zu kennen, ist wie in Verlegenheit, fängt an unruhiger zu werden, kläglich zu heulen und zu zittern: er macht den Eindruck, als ob er erschrocken und sehr ängstlich wäre, das geringste Geräusch erschreckt ihn; er fängt an stark zu zittern und nimmt seinen Schwanz zwischen die Beine. Mit dem Kopfe macht er fortwährend Pendelbewegungen (von rechts nach links); der Ausdruck des Schreckens wird immer grösser, das Zittern am ganzen Körper wird stärker und die Kopfpendelbewegungen immer schneller, zudem auch grösser. Neue Muskelgruppen nehmen an ihnen Theil, so dass endlich der Hund, immer an derselben Stelle stehend, jetzt rythmisch an die Kopfbewegungen schlangenähnliche Bewegungen mit dem ganzen Körper anschliessen lässt. Das Athmen wird stark beschleunigt, die Pupille erweitert, die Haut ganz heiss und die Mundschleimhäute trocken. Dieser Zustand dauert etwa 15—20 Minuten: dann ändert sich auf einmal plötzlich das Bild gänzlich. Man sieht, wie das seelische Befinden des Hundes ein anderes geworden ist. Mit der Furcht und Angst ist es vorbei, der Hund wird auf einmal wieder lustig und munter. Er freut sich, wie wenn er von einer grossen Gefahr befreit sei, bellt lustig einige Male, läuft von einer Person zur andern, springt an ihnen empor, beleckt sie und macht die charakteristischen Wedelbewegungen der Freude und Zuneigung. Diese Zeichen der Anhänglichkeit werden auf die exaltirteste Weise ausgedrückt. Alle Bewegungen, welche der Hund macht, sind so, wie er sie auch im normalen Zustande, bei äusseren zwingenden Anlässen, z. B. bei der Rückkehr seines lange entfernten Herrn, ausübt; nur werden sie ausgeführt mit einer ganz überraschenden Schnelligkeit und die kleinste Bewegung wird vom Spiel grosser Muskelgruppen begleitet. Nach diesem Stadium, welches auch nur von kurzer Dauer ist (10—20 Minuten), tritt ein weiteres

Stadium ein, in welchem er nur mit grösster Schwierigkeit seinen Platz ändern kann. Wie in einem Zauberkreise befangen springt der Hund rings um den Beobachter herum; den Hund abzurufen gelingt nur sehr schwer und zwar nicht etwa desshalb, weil der Hund den Herrn nicht versteht, oder nicht gehorchen will, sondern trotz seines Willens kann er nicht — er wird wie mit unsichtbarer Kraft beim ersten Beobachter zurückgehalten und seine Bewegungen bleiben nur in einem kleinen abgegrenzten Raume frei; man sieht wie der Hund kämpft zwischen dem Wunsche dem Rufe zu folgen und der Kraft, welche ihn auf derselben Stelle zu bleiben zwingt. Nur mit grosser Mühe und erst nach mehreren Versuchen gelingt es endlich dem Hunde, sich aus diesem Zauber zu befreien; dann wirft er sich mit einer unbeschreiblichen Freude und mit erstaunlicher Geschwindigkeit zu dem Rufenden hin und fängt von Neuem an, um denselben herumzuspringen u. s. w. Dasselbe wiederholt sich mehrere Male. Im Ganzen dauern die Vergiftungserscheinungen 3—4 Stunden, dann wird der Hund allmälig ruhiger; der vorher stark beschleunigte Athem kehrt zur Norm zurück, die stark erhöhte Hauttemperatur sinkt, es bleibt noch eine kleine Müdigkeit und Schläfrigkeit zurück. Der Schlaf wird ganz ruhig; die Schleimhäute werden wieder normal feucht, nur die Pupille bleibt noch eine Zeit lang erweitert. Wenn man dem Hunde zu fressen gibt, so thut er diess mit gutem Appetit. Schon wenige Stunden später hat sich der Hund erholt, und man bemerkt nichts anormales mehr.

Eine noch grössere Gabe (0,02 per Kilo) ruft sehr starke Vergiftungssymptome hervor. Fast momentan nach der Einspritzung folgt das Erregungsstadium. Der Hund fängt an zu springen und zwar wie die anderen immer auf derselben Stelle. Die Sprünge dauern unausgesetzt fort, der Athem ist beschleunigt, die Mundschleimhaut ganz trocken, die Pupille erweitert. Sehr bald aber bemerkt man eine bedeutende und immer mehr zunehmende Schwäche der hinteren Extremitäten; starke Kopfbewegungen, an welchen allmälig auch grössere Muskelgruppen Theil nehmen; schlangenähnliche Bewegungen mit dem ganzen Körper. Die Muskelschwäche nimmt rasch zu, der Hund verliert jeden Augenblick das Gleichgewicht, stürzt zu Boden, springt erst leicht, dann mit immer grösserer Schwierigkeit auf, fällt wieder u. s. w., bis er endlich keine Kraft mehr hat, um aufzustehen; er liegt dann auf einer Seite mit zu dem Körper gezogenen

Extremitäten und hat Schwierigkeiten beim Athmen; sein Bewusstsein scheint er noch zu haben, denn wenn man ihn ruft, so hebt er den Kopf und sieht den Rufenden mit kläglichen Augen an. 20—30 Minuten nach der Vergiftung entstehen heftige klonische Krämpfe, langdauernde Schwimmbewegungen mit den hinteren Extremitäten, Opistotonus, zuweilen auch Rollkrämpfe. Das Athmen wird bald äusserst beschleunigt, bald entsteht ein kurzdauernder Stillstand; die Haut ist ganz heiss; Harn-Entleerung. Bald werden die Schwimmbewegungen nicht mehr regelmässig; es entstehen unregelmässige Muskelcontractionen, die sich bis zu heftigen Krämpfen steigern. Verlust des Bewusstseins. Die Pendelbewegungen mit dem Kopfe werden noch stärker, der Hund schlägt mit ganzer Kraft auf den Boden. Keinen Augenblick Ruhe. Dieser Zustand dauert länger als eine Stunde, dann kommen erst einige, nur ein paar Secunden dauernde Ruhepausen, dieselben dauern dann immer länger, und nach 3—4 Stunden fängt der Hund an, sich wieder zu erholen. Erst verschwinden die Kopfpendelbewegungen, dann wird das Athmen regelmässiger, die Krämpfe und Muskelcontractionen hören auf; von Zeit zu Zeit zuckt und zittert das Thier, aber bald schläft es ein, oder es versucht aufzustehen, was ihm jedoch nicht auf einmal gelingt, denn die Extremitäten sind noch zu schwach, besonders die vorderen, welche auseinandergleiten. Es bleibt noch längere Zeit Niedergeschlagenheit, Schläfrigkeit, Appetitlosigkeit und Gleichgültigkeit gegen Alles bestehen.

Die Individualität der Hunde bedingt allerdings auch hinsichtlich der Cocaïnwirkungen Unterschiede.

Grössere Gaben habe ich bei diesen Versuchen nicht angewendet, deshalb bleiben mir die Grösse der tödtlichen Gaben und die antimortalen Erscheinungen nach tödtlichen Cocaïnvergiftungen bei Hunden unbekannt.

Alle Aufregungssymptome nach Cocaïnvergiftung können bei Hunden in einer sehr kurzen Zeit durch Chloroformnarcose aufgehoben werden.

3. Katzen. (5 Versuche.) Die Katzen haben eine noch grössere Empfindlichkeit gegen Cocaïn als die Hunde. Schon Gaben von 0,005 per Kilo rufen Athembeschleunigung, Pupillenerweiterung und die für das Cocaïn charakteristischen Schwimmbewegungen hervor. Gaben von 0,02 tödten die Katzen von $^1/_2$—1 Stunde unter heftigen Krämpfen, Opistotonus und Athemlähmung. Alle

Vergiftungserscheinungen gleichen den oben beschriebenen und bei Kaninchen beobachteten.

4. Tauben. (4 Versuche.) Auch bei Tauben ruft das Cocaïn dieselben Erscheinungen hervor, obwohl sie viel widerstandskräftiger gegen dasselbe sind. Gaben von 0,09 per Kilo riefen zwar starke Vergiftungssymptome hervor, waren jedoch nicht lethal. Gleich nach der Einspritzung bemerkt man einen Aufregungszustand, wie bei allen anderen Thieren. Die Flügel werden aufgehoben, als wenn die Taube fliegen wollte, das Athmen wird verlangsamt und mit Beschwerde vollzogen. Der ganze Körper wackelt, und nur mit Hülfe der Flügel kann sie das Gleichgewicht halten; mit dem Kopfe macht sie Pendelbewegungen von rechts nach links und von oben nach unten, das Athmen wird höchst schwer und selten; es folgen dann bei allen Tauben Rollkrämpfe über den Kopf nach rückwärts; nach diesen Rollkrämpfen stürzen die Tauben zu Boden, liegen mit stark auseinander gedehnten Füssen und den Schwanz fächerartig in die Höhe gehoben da. Der Kopf macht noch immer pendelartige Bewegungen, es treten dann starke Zuckungen in den Füssen ein; Opistonus; $^1/_2$—1 Stunde später fängt die Taube an sich zu erholen, sie steht mit grosser Mühe auf, wankt wie betäubt und es gelingt ihr nur schwer und mit Hülfe der Flügel, das Gleichgewicht zu halten; die Kopfbewegungen werden viel geringer und schon nach einer Stunde verschwinden alle diese Vergiftungs-Erscheinungen. Die Tauben bleiben noch mehrere Stunden ganz ruhig, mit geschlossenen Augen, ohne jede Bewegung sitzen und scheinen zu schlafen.

B. Wirkung des Cocaïn auf die einzelnen Organe und Functionen.

1. Gehirn und Rückenmark. Aus der Beobachtung der allgemeinen Erscheinungen bei Warmblütern und aus näherer Prüfung des Verhaltens der Frösche gegen das Cocaïn haben wir die experimentelle Erfahrung gemacht, dass die Cocaïnwirkung hauptsächlich auf das Nervensystem gerichtet ist. Die Erscheinungen, welche wir bei Hunden beobachtet haben, lassen keinen Zweifel, dass namentlich die Psyche, die seelischen Functionen des Hundes wesentlich beeinflusst werden, dass sogar bei gewissen Gaben von Cocaïn und bei gewisser Dauer seiner Wirkung, abgesehen von einigen nebenbei auftretenden Erscheinungen (wie Beschleunigung des Athmens, Pupillenerweiterung, Trockenheit der Schleim-

häute u. s. w.) nur gewaltige Veränderungen in den psychischen Vorstellungen, neue Gefühle eintreten und eine Steigerung der normalen Gehirnfunction stattfindet. Eine aufmerksame Beobachtung lässt ohne Zweifel erkennen, wie der gewöhnliche Gesichtsausdruck des Hundes, der Ausdruck der Augen sich mehrmals ändert. Bald zittert er, bellt, bald fängt er an, kläglich zu heulen, seine Augen auf irgend einen Gegenstand gerichtet; kein Ruf, kein Schlag ist im Stande, ihn zur Besinnung zu bringen, oder seine Aufmerksamkeit von einem Gegenstande abzulenken.

Bald zeigt der Hund eine Angst und Furcht, welche er nicht beherrschen kann und die sich in seinem ganzen Wesen ausdrückt, so dass man den umittelbaren Eindruck erhält, als ob er unter dem Eindruck gewaltiger Seh- und Gehör-Hallucinationen stehe; der Hund erkennt, wie die Umgebung, so auch die ihm sonst gut bekannten Personen nicht mehr, er scheint wie in einer ihm neuen und unbekannten Welt zu sein und neue, sich rasch wechselnde Gefühle zu durchleben. Plötzlich ändert sich die Situation: die Unbeweglichkeit (bis jetzt blieb der Hund immer auf derselben Stelle, ohne einen Schritt zu machen, wie angewurzelt stehen) und innerliche geistige Erregung macht einem ausserordentlichen Antrieb zu Bewegungen der heftigsten Art Platz, welche sich in unaufhörlicher Muskelbewegung, Laufen, Springen ausdrückt. Das psychische Befinden hat sich geändert; der Hund, welcher erst alle Zeichen der Angst und des Unbehagens zeigte, besorgt zu sein und zu leiden schien, wird jetzt ganz lustig, fröhlich und auf die exaltirteste Weise freundlich und liebkosend; er zeigt die grösste Behaglichkeit und Freundschaft zu seinem Herrn. In diesem Stadium sind nicht nur die psychischen Functionen angegriffen, sondern man bemerkt ausserdem noch eine ganze Reihe anderer Cocaïnwirkungen. Erhöhte Reflexe, ungeheure Beschleunigung des Athems und der Herzthätigkeit, Pendelbewegungen mit dem Kopfe, Schwimmbewegungen mit den Extremitäten unter Schwierigkeit das Gleichgewicht zu halten, Krämpfe, allgemeine unaufhörliche ungeregelte Muskelcontraction u. s. w. beweisen, dass auch alle anderen Nervencentren wie Vierhügel, Kleinhirn, Medulla oblongata und Rückenmark ungegriffen sind. Nach diesem zweiten Stadium der erhöhten Reflexe tritt eine Herabsetzung in der Reflexerregbarkeit ein, jedoch nie eine vollständige Lähmung derselben, wenigstens nicht für den elektrischen Hautreiz.

Die eigenthümlichen charakteristischen Erscheinungen bei Cocaïnvergiftung führen mich zu der Annahme, dass die Canales semicirculares auch ganz wesentlich beeinflusst sein müssen. Die langdauernden Kopfpendelbewegungen bei allen Warmblütern, die bald eintretenden Beschwerden im Gleichgewichthalten, das Fehlen von Coordination (besonders bei Tauben), die Rollkrämpfe bei Tauben, Kaninchen, zuweilen auch bei Hunden, und die so deutlich hervortretende Verwirrung in der Raumvorstellung bei Hunden können nach unseren gegenwärtigen Kenntnissen nur in der Wirkung des Cocaïn auf die Canales semicirculares ihre Erklärung finden. In welcher Weise jedoch die letzteren beeinflusst werden, ist schwer zu sagen; dennoch glaube ich, dass die grosse Blutdrucksteigerung, welche bei Cocaïnvergiftungen immer statt hat, auch Veränderungen in dem Endolymphendruck hervorruft, welche reizend auf die Endigungen des n. acusticus wirken und auf reflectorischem Wege die oben geschilderten Erscheinungen hervorrufen.

Versuche mit Durchschneidung des Rückenmarks zeigten, dass die Durchschneidung des Rückenmarks an der Grenze der Medulla oblongata momentan alle Krämpfe aufhebt und dass bei Thieren mit auf diese Weise vorher durchschnittenem Rückenmark Cocaïn keine Krämpfe hervorruft. Dagegen hebt die Durchschneidung des Rückenmarks am 6. Brustwirbel nur die Krämpfe der hinteren Extremitäten auf, aber nicht die der vorderen Extremitäten. Diese Versuche zeigen, dass Cocaïn hauptsächlich auf das verlängerte Mark wirkt, wie es auch *Danini* zuerst behauptet hat; jedoch fand ich im Widerspruch mit *Danini*, dass nach Cocaïnvergiftung auch bei Thieren mit am 6. Brustwirbel durchschnittenem Rückenmark wohl keine Krämpfe in den hinteren Extremitäten auftreten, die Reflexerregbarkeit zu elektrischen Hautreizen aber entschieden erhöht war: demnach nehme ich an, dass auch das Rückenmark selbst durch Cocaïn beeinflusst und dass dessen reflexleitendes Vermögen vergrössert wird. (Einfluss der Operation selbst wurde durch parallele Versuche ohne Cocaïnvergiftung eliminirt.)

2. Das Athmen. Von Anfang an wird das Athmen nach der Vergiftung beschleunigt, und bleibt normal tief, dann nimmt diese Beschleunigung immer noch zu, indem auch die Athemzüge immer oberflächlicher werden. Bei Hunden rufen schon kleine Gaben eine unbedeutende Beschleunigung des Athmens hervor;

nach mittleren Gaben wird diese Beschleunigung schon kurze Zeit nach der Einspritzung sehr gross, und wird durch kurzdauernden Athemstillstand unterbrochen; nach jedem Stillstand fängt der Hund erst tief und langsam zu athmen an, dann werden die Athmungen immer schneller und oberflächlicher, bis wieder nach einer ausserordentlichen Beschleunigung ein Stillstand eintritt. Die grossen Gaben rufen nach dem Stadium des beschleunigten Athmens eine sehr starke Athemnoth, bis zur vollständigen Lähmung hervor.

3. *Einfluss auf das Herz.* (8 Vivisectionsversuche.) Nach kleinen Gaben bleibt die Herzthätigkeit unbeeinflusst, mittlere Gaben dagegen rufen eine starke Beschleunigung der Herzcontractionen hervor. Bei Kaninchen wird diese Beschleunigung nur gering, bei Hunden am grössten; bei den letzteren kann die Pulsfrequenz fast dreifach die normale übersteigen, auch werden die einzelnen Pulsschläge nicht schwächer und die Pulscurve ändert ihre normale Form nicht. Nach grossen Gaben tritt eine Verlangsamung des Pulses ein, welche wie durch langdauernde Pausen, so auch durch langsame Contractionen des Herzens bedingt ist. Einen vollständigen Stillstand bedingt das Cocaïn nicht; auch nach der Lähmung des Athems pulsirt das Herz noch eine Zeit weiter.

Die hemmenden Fasern des Herzvagus werden schon nach kleinen Gaben in ihrer Reizbarkeit herabgesetzt und nach mittleren vollständig und dauernd gelähmt.

4. *Der Blutdruck.* Zu den wesentlichsten Erscheinungen der Cocaïnwirkung gehören die eintretenden Veränderungen in dem Blutdruck. Nach mittleren Gaben tritt eine sehr bedeutende Steigerung, nach grossen ein (nach vorübergehender Steigerung) rapides und enormes fast bis zur 0 Linie gehendes Sinken derselben ein. Die Durchschneidung der N. splanchnici während der intensivsten Erhöhung des Blutdrucks bewirkt ein momentan entstehendes Sinken desselben; Reizung der Splanchnici ruft wieder eine Steigerung des Druckes hervor. Dagegen bleibt während des Stadiums des Sinkens des Blutdrucks nach grossen Cocaïngaben wie die Durchschneidung, so auch die Reizung der Splanchnici ohne merklichen Erfolg.

4. *Einfluss auf die Darmbewegungen.* Zur Prüfung der Darmbewegungen habe ich die *Rossbach*'sche Methode benützt. Nach

der Eröffnung der Bauchhöhle werden die Zwischenräume der Bauchorgane mit warmer Kochsalzlösung (0,6%) gefüllt und nachher in die Oeffnung der Bauchwand eine erwärmte Glasplatte eingeführt und dann die Bewegungen des Darms möglichst lange in normalen Bedingungen ohne Verdunstung und Abkühlung beobachtet. Es ergab sich, dass mittlere Gaben intensive Bewegung des Dünndarmes hervorrufen und auch die Bewegungen des Dickdarms verstärken. Man bemerkt erst eine Verengerung der Gefässe, die Därme werden ganz blass; es folgen energische peristaltische Bewegungen von 5—10 Minuten Dauer, dann erweitern sich die Gefässe wieder und die Darmbewegungen werden entweder sehr schwach oder hören ganz auf. Eine neue Gabe ruft dieselben Erscheinungen von Neuem hervor. Grosse Gaben bedingen nach kurzdauernden peristaltischen Bewegungen eine Erweiterung der Darmgefässe und Ueberfüllung derselben mit venös gefärbtem Blut und Schwäche der Darmbewegungen.

5. *Die Pupille* wird bei allen Warmblütern ohne Ausnahme so gut nach örtlicher Cocaïnanwendung, als auch bei allgemeiner Vergiftung erweitert. Je nach der Gabe dauert diese Pupillenerweiterung von 1 Stunde bis zu 2 Tage lang.

6. Was die *Harnsecretion* betrifft, so kann ich nur sehr wenig darüber mittheilen. Die Tagesmenge und das specifische Gewicht des Harns schwankte in normalen Grenzen. Eiweiss und Zucker traten zuweilen auf, aber nur bei Thieren, welche langdauernde Krämpfe und Athemnoth nach der Vergiftung hatten und auch nicht bei diesen ohne Ausnahme.

7. Die *Temperatur* wird erst immer stark erhöht; die Temperatur im rectum gemessen fand ich während der ersten Stadien der Vergiftung entweder unverändert, oder auf 0,5—1,0° C. erniedrigt, dagegen während der Krämpfe in denselben Grenzen erhöht; vor dem Tode entstand eine rasche und bedeutende Erniedrigung wie der Haut, so auch der Temperatur in recto.

8. Im Widerspruch mit mehreren Beobachtern (z. B. *Tarchanoff*) konnte ich nie eine Erhöhung *der Schleimsecretion* wahrnehmen: im Gegentheil sah ich stets ein Versiegen derselben eintreten, zwar nicht von langer Dauer, aber von derselben Art, wie man es z. B. bei Atropin beobachtet.

Chronische Cocaïnvergiftungen.

Zu chronischen Cocaïnvergiftungen habe ich nur Kaninchen benützt. Es ergab sich, dass nach langdauernden täglichen Vergiftungen (30 Tage) mit mittleren Gaben (nur solche habe ich angewendet) keine Störungen im Gesammtverhalten des Organismus und keine Veränderungen in den Functionen einzelner Organe eintreten. Das Gewicht des Körpers, Herzthätigkeit, Athemfrequenz, Harnausscheidung und Harnbestandtheile, Temperatur und Appetit schwanken nur in normalen Grenzen.

Parallelversuche mit Verhungerung.

Da alles, was von den Cocablättern und ihrer wunderbaren Wirkung erzählt wird, vermuthen lässt, dass wir in Coca ein ausgezeichnetes Sparmittel besitzen, so war es wünschenswerth, experimentell zu prüfen, ob diese den Cocablättern zugeschriebene Wirkung auch dem Cocaïn zukommt. Meine Versuche (12), welche ich an Kaninchen angestellt habe, ergeben nur negative Resultate. Der Hungertod tritt zu gleicher, oder doch fast zu gleicher Zeit ein bei Kaninchen, welche verschiedene Gaben von Cocaïn bekamen und bei solchen, die ohne Cocaïn verhungerten. Auch der tägliche Verlust an Körpergewicht schwankte bei beiden Reihen von Thieren in denselben Grenzen.

Cocaïn in den Magen eingeführt, ruft dieselben Erscheinungen wie bei subcutaner Anwendung hervor; nur soll die Gabe drei bis viermal grösser sein.

Aus meinen und anderen mir bekannt gewordenen Versuchen geht demnach hervor, dass Cocaïn- und Cocablätterwirkung nicht identisch sind, wenigstens entsprechen die experimentellen Prüfungen der Cocaïnwirkungen nicht den wunderbaren Wirkungen, die man bei dem Genuss der Cocablätter gesehen haben will. Die physiologische Prüfung der Cocablätter ist noch bei weitem nicht genügend durchgeführt, um irgend ein entscheidendes Urtheil auszusprechen; es sind deshalb weitere Beobachtungen in dieser Richtung sehr wünschenswerth.

Ergebnisse.

1. Die Kaltblüter (Frösche) sind gegen Cocaïn empfindlicher wie die Warmblüter. Von den Warmblütern zeigen die Fleischfresser eine grössere Empfindlichkeit wie die Pflanzenfresser.

2. Die Wirkung des Cocaïn ist besonders auf das Centralnervensystem gerichtet.

3. Bei Fröschen (r. temporaria und r. esculenta) wirkt das Cocaïn auf die Nervenendigungen und die Nervencentren lähmend, indem die Endigungen der sensiblen Nerven am ersten angegriffen werden. Die Reflexe werden erst herabgesetzt, dann vollständig gelähmt.

Die nach den kleinen Gaben zuweilen beobachtete Reflexerhöhung scheint mehr als eine von der Individualität abhängige Erscheinung zu sein.

4. Bei Warmblütern hat Cocaïn in erster Linie eine stark erregende Wirkung auf alle Nervencentren, indem die Erregung der psychomotorischen Centren am ersten und am klarsten zu Tage tritt; später werden die sämmtlichen Nervencentren in ihrer Thätigkeit geschwächt.

5. Kleine Gaben erhöhen die Reflexe, grosse setzen dieselben herab, ohne sie jedoch vollständig zu lähmen, wie es bei Fröschen der Fall ist.

6. Der Athem wird bei allen Thieren erst beschleunigt; bei Kaltblütern tritt bald nach relativ kleinen Gaben ein dauernder Athemstillstand ein, bei Warmblütern nur nach grossen lethalen Gaben.

7. Die Herzthätigkeit wird bei Kaltblütern nur verlangsamt bis zum diastolischen Herzstillstand; bei Warmblütern dagegen erst immer beschleunigt, dann nach grossen Gaben ebenfalls bedeutend verlangsamt.

8. Der Blutdruck wird immer stark gesteigert (Reizung der vasomot. Centren), nur sehr grosse Gaben rufen ein rapides Sinken desselben hervor.

9. Die hemmenden Nerven des Herzens werden schon nach mittleren Gaben bei allen Thieren gelähmt.

10. Die Beschleunigung der Herzcontractionen hängt von der Lähmung der nn. vagi und von der Blutdrucksteigerung ab.

11. Die Erregbarkeit der motorischen Nerven wird nur nach grossen Gaben herabgesetzt.

12. Die quergestreiften Muskeln bleiben intact.

13. Die Pupille wird bei Warmblütern wie nach allgemeiner, so auch nach örtlicher Anwendung des Cocaïns erweitert; bei Fröschen ist diese Erweiterung nicht constant.

14. Die Darmbewegungen werden bei Warmblütern stark beschleunigt.

15. Die Hauttemperatur steigt bei acuter Vergiftung sehr bedeutend, die im rectum gemessene zeigt ein Sinken; während des Stadiums der Krämpfe wird auch die letztere erhöht.

16. Die Secretion der Schleimhäute wird vermindert.

17. Der Cocaïntod bei Warmblütern ist bedingt durch endliche Athemlähmung.

Ich habe die Absicht gehabt, nach Prüfung der physiologischen Wirkung des Cocaïns an Thieren, auch Versuche an Menschen anzustellen; anderweitige Beschäftigungen haben es mir bis jetzt unmöglich gemacht, und die Thierexperimente lassen keine practischen Folgerungen zu; dennoch würde ich Cocaïn als örtliches Anästheticum und bei Melancholikern zu prüfen empfehlen.

Zum Schlusse benütze ich die Gelegenheit, um meinem verehrten Lehrer Herrn Professor *Rossbach* für die Güte, mit welcher er alle Mittel seines Laboratoriums mir zur Verfügung stellte, und für die freundliche Theilnahme, die er mir und meinen Studien während zwei Semestern schenkte, meinen herzlichen Dank auszusprechen.

Ueber chronische Atropinvergiftung.[1])

Von

Dr. B. von ANREP.

Bis jetzt fehlt uns noch die Kenntniss von dem Verhalten des Organismus gegenüber einer lange Zeit fortgesetzten Einverleibung des Atropin. Bei einer zu andern Zwecken von mir begonnenen Arbeit habe ich einer grossen Anzahl von Hunden lange Zeit dieses Gift geben müssen. Ich benützte auf Veranlassung des Herrn Professor *Rossbach* die Gelegenheit, um dabei namentlich zu erforschen, wie lange und in welcher Weise die Ausschaltung gewisser Nerven, die enorme Pulsbeschleunigung, das Versiegen der Speichelsecretion etc. vom Organismus vertragen wird; ob die betroffenen Nervenparthien durch lange Atropin-Anwendung schliesslich degeneriren? Wie der Organismus überhaupt und diejenigen Organe, welche bei normalen Thieren schon auf sehr kleine Gaben reagiren, sich zu einer längere Zeit fortgesetzten Vergiftung verhalten; ob Gewöhnung eintritt und wie sich dieselbe ausspricht?

An einer Reihe von Hunden habe ich 4—6 Wochen lang nur ganz kleine Gaben, an einer anderen Reihe eine gleich lange Zeit grössere und immer steigende Gaben gereicht.

Die Wirkung *einer einmaligen kleinen Gabe* (0,001 — 0,003 g oder 0,000072 — 0,00021 per Kilo) auf das allgemeine Befinden des Hundes ist, wie bekannt, nicht hochgradig. Ausser der Pupillen- und Herzwirkung zeigt sich nur mehr eine rasch vorübergehende Trockenheit der Mundschleimhäute, zuweilen eine unbedeutende Hautanästhesie, in manchen Fällen unzweifelhafte Erhöhung der Hautsensibilität und geringes Zittern der Extremitäten; dagegen bleibt das allgemeine Befinden, die gute Laune, der

---

[1]) Auszug aus einer ausführl. Veröffentlichung in *Pflüger's* Archiv. Bd. XXI.

Appetit ganz normal. Die maximale Erweiterung der Pupille bleibt nicht lange bestehen; schon nach einigen Stunden verengt sie sich allmälig und erreicht wieder ihre frühere Kleinheit. Nach einer sehr rasch vorübergehenden Verlangsamung des Pulses um einige Schläge in der Minute (dies ist jedoch keine constante Erscheinung) tritt eine enorme Pulsbeschleunigung ein, die Pulsbeschleunigung dauert nicht lange; schon nach 25—60 Minuten kommt der Puls zu seiner früheren Frequenz zurück, lauter Dinge, die schon lange von *Rossbach* bei seinen Studien über den Antagonismus hervorgehoben wurden.

Nach mehrmaliger Anwendung dieser *kleinen Gaben*, nach etwa 5—10 Einspritzungen treten die erwähnten allgemeinen Vergiftungserscheinungen (Veränderung in der Hautempfindlichkeit, Zittern der Extremitäten u. s. w.) nicht mehr auf. Auch die Veränderungen, welche das Herz erleidet, sind nach wiederholten Gaben andere geworden. Die Beschleunigung des Pulses nach jeder neuen Atropinisirung ist nicht mehr so gross, wie nach den ersten Gaben und hält auch nicht mehr so lange an; dann tritt entweder ganz und gar keine Veränderung in der Pulsfrequenz (in seltenen Fällen) mehr ein, oder dieselbe wird nur unbedeutend erhöht. Ausserdem bemerkt man, dass der Puls überhaupt nicht mehr die Zahl erreicht, wie in dem früheren normalen Zustande (wenn kein Atropin gegeben worden ist) nur 100—110 in der Minute (gegen 130—150 des früheren normalen Verhaltens) beträgt; es tritt eine gewisse Herzschwäche ein, welche während der ganzen Dauer der chronischen Vergiftungszeit, jedoch ohne zu wachsen, fortbesteht. Am 8^{ten}—10^{ten} Tage der chronischen Atropinisirung erreicht die Herzschwäche ihren Höhepunkt und dauert mit unbedeutenden und unregelmässigen Schwankungen Wochen lang unverändert fort. Mit dem Aufhören der Vergiftung erlangt der Puls seine frühere Norm nicht sogleich, sondern erst nach einigen Tagen wieder. Die Pupille erweitert sich während der chronischen Vergiftung mit kleinen Gaben ganz regelmässig nach jeder Einspritzung bis zum Maximum und verengt sich dann nach mehreren Stunden wieder. Die Respiration wird durch die einzelnen Einspritzungen direct nicht wesentlich beeinflusst. Erst nach 2—3 Wochen bemerkt man eine kleine Verlangsamung derselben. Die Speichelsecretion zeigt auch bei chronischer Vergiftung dasselbe Verhalten wie bei einmaliger Einspritzung: nach jeder Atropineinspritzung tritt ein kurz

dauerndes Versiechen der Speichelsecretion ein. Die Temperatur bleibt öfter unverändert, zuweilen sinkt sie unbedeutend (auf 0,1 — 0,2° C.).

Das allgemeine Befinden der Thiere ist vortrefflich; sie bleiben ganz munter, haben einen sehr kräftigen Appetit und verlieren nicht an Gewicht. Trotz der schwächenden Wirkung, welche das Atropin auf das Herz ausübt, bleibt das Gesammtverhalten der vergifteten Thiere, nach chronischer Atropinisirung mit kleinen Gaben, ohne sichtbare Störung.

Vergleichen wir damit die Erscheinungen, welche durch *chronische Vergiftung mit grossen Gaben*, (von 0,05 — 1,0 g oder 0,0036 — 0,08 pro Kilo) täglich hervorgerufen werden. Die ersten grossen Gaben rufen heftige Vergiftungssymptome hervor. Die Thiere werden traurig, schwanken beim Gehen, fangen an kläglich zu heulen; es entstehen: heftiges Zittern am ganzen Körper, Zuckungen, besonders in den hinteren Extremitäten, grosser Durst und Trockenheit der Schleimhäute, und häufiges Erbrechen. Auch wenn diese zuerst auftretenden Symptome bereits aufgehört haben, bleibt noch lange Zeit nachher Benommenheit, Mattigkeit und Appetitlosigkeit zurück. Auf die Herzthätigkeit wirken die grossen Gaben ebenso, wie die kleinen. Die Pulsbeschleunigung ist weder grösser wie nach kleinen Gaben, noch ist sie von längerer Dauer. Die Pupille wird maximal erweitert und verengt sich dann wieder, noch bevor die anderen Vergiftungssymptome nachgelassen haben, doch dauert diese submaximale Erweiterung länger als nach kleinen Gaben. Die Respiration wird nur unbedeutend beschleunigt (auf 5 — 7 Athemzüge in der Minute), auch die Temperatur erhöht sich auf 0,2 — 0,3° C. nur für kurze Zeit.

Werden nun diese *grossen Gaben* mehrere Male, etwa 6 — 10mal widerholt, so bemerkt man, wie die zuerst heftig auftretenden Vergiftungssymptome an Heftigkeit allmälig nachlassen; mit Ausnahme der constant auftretenden Pupillenerweiterung, Herzbeschleunigung und Speichelverminderung, fehlen die oben geschilderten, nach den ersten Vergiftungen auftretenden, sogar fast vollständig. Man kann keine Spur von Zuckungen, Zittern und Benommenheit von dieser vorher so heftigen Unruhe bemerken. Die Veränderungen in der Herzthätigkeit bleiben dieselben wie nach der Vergiftung mit kleinen Gaben. Es entsteht wie nach den letzteren eine Herzschwäche;

die Pulsschläge erreichen nur die Hälfte der früheren normalen Frequenz, auch die einzelnen Herzschläge werden schwächer. Während dieses Schwächezustandes bietet die Pulsfrequenz nur kleine Schwankungen dar. In diesem Stadium der Vergiftung ruft jede neue grosse Atropingabe nur unbedeutende Pulsbeschleunigung hervor, welche jedenfalls die frühere normale Pulsfrequenz nicht übersteigt, was ich als *relative Pulsbeschleunigung* bezeichnen will. Die Pupille verhält sich genau wie nach Application von kleinen Gaben. Die maximale Erweiterung bleibt nicht lange, sondern es tritt immer bald ein Engerwerden ein; nur nach einer grössten Gabe von 2.4 g pro Tag blieb die maximale Erweiterung drei Tage bestehen.

Die Secretion der Mundschleimhäute wird nicht wesentlich beeinflusst; nach jeder Einspritzung bemerkt man eine kurz dauernde Trockenheit derselben; es wird der Speichel sehr bald wieder abgesondert. Die Temperatur bleibt entweder unverändert, oder sinkt nur wenig. Nach sehr grossen Gaben sah ich eine Temperaturerhöhung (0,6 — 0,8^0 C.) mit bald nachfolgendem Sinken. Die Respiration wird unmittelbar nach einer Einspritzung beschleunigt, im Allgemeinen aber unbedeutend verlangsamt.

Man muss also annehmen, dass eine Reihe von Organen sich an das Gift so gewöhnt haben, dass dasselbe ohne seine meisten früheren Wirkungen bleibt. Jedoch hat diese Gewöhnung ihre Grenze; denn führt man solchen Thieren eine Zeitlang enorm grosse Gaben (1,0 g oder 0,08 pro Kilo) von Atropin zu, so treten wieder die allgemeinen Vergiftungssymptome auf, welche jedoch einen ganz anderen Character haben, als bei einer acuten Vergiftung mit grossen Gaben, bei einem nicht an das Gift gewöhnten Thiere. Ein so vergifteter Hund wird immer apathischer, verliert seine gute Laune, wird trübsinnig, matt und schläfrig; der Appetit geht ganz verloren, so dass der Hund selbst wohlschmeckende Speisen unberührt lässt. Zuweilen kommt auch Erbrechen vor. Als lebensgefährliche Symptome treten nur solche auf, welche mit der Appetitlosigkeit und dem Hunger im Zusammenhange stehen: hochgradige und rasch zunehmende Abmagerung, allgemeine Schwäche u. s. w. Nur nach einer auf einmal eingespritzten Gabe von 2,4 g oder 0,18 g per Kilo, traten nach der letzten Einspritzung von 1,10 g alle Erscheinungen einer heftigen acuten Vergiftung auf.

Aus dieser Reihe von Beobachtungen sehen wir, das der Organismus der Hunde lange Zeit hindurch sogar grosse Gaben von Atropin ertragen kann, ohne dass besondere Störungen in dem Gesammtverhalten hervorgerufen werden. Der Organismus gewöhnt sich also auch an grosse Gaben; diese Gewohnheit geht so weit, dass nach längerer Application der Hund sogar Gaben verträgt, welche für einen gewöhnlichen Hund absolut lethal sind. Jedoch gewöhnen sich nicht alle Organe gleichmässig an das Gift. Gerade diejenigen Organe, welche im normalen Zustande die empfindlichsten sind, und schon auf sehr kleine Gaben reagiren, werden in ihrer Empfindlichkeit am wenigsten durch chronische Atropinvergiftung beeinflusst (Herzvagus und die Pupille). Die Pupille verliert keineswegs ihre Empfindlichkeit zu dem Atropin, reagirt auf jede kleinste Menge, genau wie eine normale. Merkwürdig ist die Thatsache, dass die grossen Gaben die Pupille fast in derselben Weise beeinflussen, wie die ganz kleinen, milligrammatischen. Denn nach einer grossen Atropingabe bemerkt man gleichfalls schon bald die Abnahme der maximalen Pupillenerweiterung, obschon die ganze Masse des Atropin noch nicht ausgeschieden sein kann. Wir sehen, dass nach jeder Atropingabe eine Lähmung der hemmenden Herznerven eintritt (nur in einzelnen Ausnahmen nicht): wenn auch im Verlaufe der chronischen Vergiftung die nachfolgende Pulsbeschleunigung viel geringer ist, wie gewöhnlich, so kann dies vollständig durch die in gewissem Grade eintretende Schwächung der motorischen Herzcentren erklärt werden.

Es ist unmöglich, selbst durch öfter gereichte kleine Gaben bestimmte Nervenfasern abgesondert für längere Zeit zu lähmen, ohne dass auch andere Nerven, welche von einzelnen kleinen Gaben nicht wahrnehmbar beeinflusst werden, in ihrer Thätigkeit wesentliche Aenderungen zeigen.

Ob nun die Herzganglien durch wochenlange Atropinisirung degeneriren, kann man vielleicht nur durch mikroskopische Untersuchungen unterscheiden; es scheint dieses jedoch nicht der Fall zu sein; denn schon nach 3—5 Tagen wird die Herzthätigkeit wieder normal, was im obigen Falle nicht möglich wäre.

Die Wirkung des Atropin während der chronischen Vergiftung auf das Herz erkläre ich mir folgendermassen: Die ersten Atropingaben lähmen nur den Herzvagus; die motorischen Apparate und der Herzmuskel leisten dem Atropin mehr Widerstand

und bleiben intact. Die wiederholten Gaben aber setzen die Wirkung auch der motorischen Apparate allmälig herab — daher dann die ständige Verlangsamung des Pulses. Die Schwächung der motorischen Apparate entwickelt sich nur allmälig, bleibt während der ganzen Zeit der Vergiftung bestehen und verschwindet nach der Vergiftung nur langsam. Man sollte annehmen, dass, da von allen Herznerven am empfindlichsten für Atropin die hemmenden Fasern der N. vagi sind, deren Lähmung auch am längsten andauern müsste; aber die hervorgerufene Lähmung dieser Fasern ist gerade von kürzester Dauer. Wie eine grosse Zahl von graphisch angestellten Pulscurven uns zeigte, ist es unmöglich, durch Atropin für eine längere Zeit die hemmenden Herznerven auszuschalten.

Für die gütige Unterstützung meiner Arbeit spreche ich dem Herrn Professor *Rossbach* meinen innigsten Dank aus.

Ueber die Gewöhnung an Gifte.[1]

Von

M. J. ROSSBACH.

Bekanntlich gibt es eine grosse Zahl von Giften, an die sich der Organismus der Menschen und der Thiere bei längerem Gebrauche so gewöhnt, dass schliesslich enorme Mengen, an denen ein nicht gewöhnter Organismus unfehlbar sterben müsste, ohne Schaden ertragen werden; ich nenne Morphin, Nicotin, Atropin, Alkohol. Es sind, wie ich ausdrücklich hervorhebe, nur organische Gifte, an die sich der thierische Organismus in erwähnter Weise anpassen kann; eine Gewöhnung an unorganische Gifte bezw. an immer grössere Gaben derselben findet nicht statt.

Eine irgendwie annehmbare Erklärung dieser merkwürdigen Thatsache der Gewöhnung ist bis jetzt noch nicht aufgestellt worden; die gegebenen sind sämmtlich unrichtig und unbewiesen, so z. B. die Meinung *Christison*'s, dass die Wirkung der Gewohnheit erklärt werden könne durch die im Körper stattfindenden partiellen Zersetzungen; die Wirkung der Gewohnheit sei weiter nichts, als eine vermehrte Kraft, welche der Magen erlangt hat, das Gift zu zersetzen.

Ich habe mich desshalb schon seit Jahren mit diesem interessanten Gegenstande beschäftigt und versucht, von verschiedenen Seiten aus in das Geheimniss dieser bis jetzt merkwürdiger Weise noch nie in Angriff genommenen Fragen einzudringen. Die Ergebnisse dieser Studien und Beobachtungen an Menschen und Thieren fasse ich hier kurz zusammen. Die chronische Atropinvergiftung, die Herr *v. Anrep* auf meinen Wunsch in meinem Institute experimentell in der Richtung auf Gewöhnung studirt hat, ist bereits für sich veröffentlicht.

[1]) Ausführlicher veröffentl. *Pflüger*'s Archiv. Bd. XXI.

1. Zuerst muss ich hervorheben, *dass die Gewöhnung an die Gifte immer sehr rasch eintritt;* dass einige nach den ersten Gaben eintretende Symptome sehr bald einer vollständigen Euphorie weichen; sowie, dass man in verhältnissmässig kurzer Zeit immer grössere Giftgaben ohne Steigerung der Vergiftungssymptome verträgt.

Ich habe bei einer grossen Zahl von Kranken, denen ich zum ersten Male *Morphin* verabreichte, genau auf die Zeit geachtet, bis zu welcher die im Beginn belästigenden Symptome der Appetitlosigkeit, Uebelkeit, Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Schlafsucht aufhörten und bis zu welcher die Kranken trotz gleich bleibender Morphingabe in ihrer gewöhnlichen Thätigkeit nicht mehr gestört wurden. Gewöhnlich schon am 3., längstens am 8. Tage (vom Beginn des Einnehmens an gerechnet) war dieser Zustand der Gewöhnung eingetreten.

Von diesem Verhalten habe ich eigentlich nur Ausnahmen bei nervösen und hysterischen Personen gesehen, die sich überhaupt nicht gut mit Morphin behandeln lassen; alle anderen seit sieben Jahren von mir mit Morphin behandelten Kranken haben sich in der angegebenen kurzen Zeit gut an das Morphin gewöhnt. Da ich weiss, dass auch andere Aerzte dieselbe Erfahrung machten, erachte ich die Anführung von Beispielen für überflüssig.

Auch die Uebelkeit auf das ganze Vergiftungsbild nach den ersten Rauchübungen kehrt schon bei der 3. und 4. Cigarre nicht mehr wieder; die zuerst giftige Cigarre ist daher sehr rasch ein wirkliches Genussmittel.

Die Gabe für alkoholische Getränke, welche nicht berauscht, wächst für viele Menschen sehr rasch bis zu einer anfänglich nicht für möglich erachteten Höhe.

Mag man Hunde mit kleinen oder mit grossen Atropingaben längere Zeit vergiften, stets findet man nach wenigen Tagen, dass eine Reihe allgemeiner Vergiftungssymptome nicht mehr auftritt, nämlich die Hyperästhesie der Haut, das Zittern des ganzen Körpers, die heftige Unruhe u. s. w. Wenn man die Thiere dann in ihrem allgemeinen Verhalten beobachtet, kann man sie schon nach 5—10 Einspritzungen nicht mehr von ganz normalen, unvergifteten Thieren unterscheiden; sie sind so munter, so lebhaft und von demselben guten Appetit wie letztere.

2. Wenn man Thiere und Menschen, welche an Gifte durch längere Verabreichung gewöhnt worden sind, genauer ins Auge fasst und namentlich auf das Verhalten der einzelnen Organe Rücksicht nimmt, macht man ausnahmslos die Erfahrung, dass nicht alle Organe sich in gleicher Weise an das Gift gewöhnen, sondern dass *verschiedene Organe desselben Organismus sich verschieden zum Gift, bzw. zu dessen längerer Verabreichung verhalten.*

3) *Es gibt einzelne Organe, bei denen keineswegs eine Gewöhnung an das Gift in dem Sinne stattfindet, dass sie nicht mehr wie ursprünglich reagiren.*

Morphin bewirkt bei vielen Menschen wochen-, seltener monatelang, bei immer der gleichen Gabe (0,01) Schlaf, bei örtlicher Einspritzung Aufhebung der Schmerzen, unangenehmer Empfindungen: d. i. ein Theil der Grosshirnrinde, die sensiblen Nerven reagiren lange Zeit in gewohnter Weise, gewöhnen sich also nicht oder nur höchst langsam an das täglich verabreichte Gift in der Weise, dass sie nicht mehr beeinflusst würden.

Auf Tabakrauch beobachtet der Gewohnheitsraucher, auch wenn er immer bei derselben täglich zu consumirenden Menge stehen bleibt, jahrelang den gleich günstigen Einfluss auf Denken, Arbeitsenergie u. s. w.; das Gleiche gilt vom Kaffee und Thee.

Bei lange Zeit fortgesetzten Atropingaben reagiren einige der am meisten empfindlichen Organe die ganze Zeitdauer der Vergiftung hindurch ebenso, wie nach einer einmaligen Vergiftung; die Pupille erweitert sich immer und immer wieder ad maximum, auch wenn die Gabe wochenlang die gleich kleine bleibt; ebenso versiegt auch die Speichelsecretion immer wieder von neuem und wird der Herz-Vagus immer wieder gelähmt. Diese Empfindlichkeit der Pupille, der Speichelnerven, des Herz-Vagus bleibt auch bei wochenlang fortgesetzter Einwirkung sehr grosser Gaben ungeschwächt bestehen.

Es werden demnach gerade diejenigen Organe, welche im normalen Zustande am empfindlichsten sind, und im gesunden Zustande schon auf ungemein kleine Gaben reagiren, in dieser ihrer Empfindlichkeit am wenigsten durch chronische Atropinvergiftung beeinflusst.

4. Dagegen dauern die Vergiftungserscheinungen an den sich hinsichtlich der Wirkungsqualität, nie an die Gifte gewöhnenden Organen und Organtheilen viel weniger lang, wenn man wochenlang täglich ein Gift einwirken lässt, als wenn man das

Gift zum ersten Male einverleibt, mit anderen Worten: die Wirkung der erst gereichten Gabe dauert viel länger als die Wirkung der hundertsten, im übrigen gleich grossen Gabe.

Besonders genau sind diese Verhältnisse in den *Anrep*'schen chronischen Atropinvergiftungsversuchen beobachtet; dieselben zeigen sowohl an der Pupille, wie an den Speicheldrüsen und dem Herzvagus dieses raschere Verschwinden der Wirkung späterer Giftgaben durchaus übereinstimmend, gleichgiltig, ob immer nur kleine oder grosse Gaben verabreicht werden.

So dauern auch eine Reihe von Morphinwirkungen (auf Grosshirn, sensible Nerven), von Alkohol bei längerer Gewohnheit immer kürzere Zeit an; darin liegt es ja begründet, dass Morphinisten, Trinker in immer kürzeren Intervallen wieder ein frisches Bedürfniss nach dem gewohnten Gifte bekommen.

5. Eine zweite Reihe von Organen reagirt im *späteren Vergiftungsverlaufe anders wie im Beginne der Vergiftung.*

Während in der ersten Zeit nach Beibringung kleinster Atropingaben der Herzschlag ungemein frequent wird in Folge von Lähmung der herzhemmenden Apparate, wird allmälig die Pulsbeschleunigung nach jeder neuen Atropinvergiftung (mit kleinsten Gaben) immer geringer und geht immer schneller vorüber; schliesslich tritt die Pulsbeschleunigung gar nicht mehr oder höchstens unbedeutend ein; es zeigt sich jetzt auch eine entschiedene Schwäche des Herzschlags; sowohl unmittelbar nach Atropinverabreichung, wie auch, wenn einige Tage kein Atropin mehr gegeben wird, zeigt sich der Puls schwächer und langsamer wie in dem früheren normalen Zustande, bevor mit den chronischen Vergiftungsversuchen begonnen worden war. *(v. Anrep)*

Es kommt diese Veränderung in der Herzthätigkeit allerdings nicht daher, dass vielleicht die Herzhemmungsapparate nicht mehr oder in anderer Weise ergriffen würden (denn in jedem Stadium der chronischen Vergiftung zeigt sich kurz nach Atropinisirung der Vagus immer gelähmt); sondern daher, weil auch bei gleichbleibender Kleinheit der Atropingabe schliesslich andere Herztheile ergriffen werden, als im Beginn der Vergiftungsreihe, namentlich weil jetzt auch die motorischen Herznerven und der Herzmuskel selbst mit angegriffen werden; letztere können in Folge dieser Schwächung nicht mehr so schnell arbeiten, auch wenn die hemmende Function des Vagus immer noch ganz beseitigt wird.

6. Endlich gibt es Organe, die sich so an das Gift gewöhnen, *dass man nach längere Zeit fortgesetzter Vergiftung gar keine Functionsanomalien an ihnen mehr bemerkt.* Es sind dies Organe von sehr hervorragender Bedeutung, so dass *ihre schliessliche Indifferenz dem ganzen Körper die Signatur aufdrückt.*

Die ersten Rauchversuche rufen eine ganze Reihe schwerer Symptome im Nerven- und Digestionsapparate hervor: Kopfschmerz, Schwindel, Schläfrigkeit, undeutliches Sehen und Hören; grosses Schwächegefühl, Uebelkeit, Erbrechen, Stuhldrang, Zittern der Extremitäten, Schütteln des ganzen Körpers u. s. w.; alle diese Symptome treten später nie mehr auf und nichts erinnert später den Gewohnheitsraucher an das hochgradige Ergriffengewesensein der Unterleibsorgane, als höchstens Unterdrückung des Hungergefühls und eine mässige Anregung der Darmperistaltik.

Die ebenfalls von den Unterleibsorganen, namentlich dem Magen ausgehenden üblen Nachwirkungen des Morphin- und Alkoholgenusses schwinden nach kurzer Genusszeit vollständig und der Morphiophag, so gut wie der Trinker verspüren nie mehr den dem Genusse nachfolgenden Jammer. (Vgl. 1).

Nach kleinen und noch mehr nach grossen Atropingaben zeigen die Hunde eine bedeutende Hyperästhesie, Zittern am ganzen Körper, Zuckungen an den hinteren Extremitäten, Appetitlosigkeit, trauriges Wesen. In wenigen Tagen vertragen sie selbst grössere Gaben ungestraft, bleiben munter und fröhlich, so dass sie von gesunden Hunden weder in ihrem Hunger, noch in ihrem allgemeinen Verhalten unterschieden werden können. Hier gewöhnten sich sonach das Rückenmark und Gehirn sowie die Verdauungsorgane rasch an das Gift.

7. Alle vorstehenden Sätze haben eine durch die Gabengrösse beschränkte Geltung und sind der Ausdruck für eine mit kleinen und mittleren Gaben monatelang fortgesetzte chronische Vergiftung. Jeder Organismus besitzt hinsichtlich der Giftgabe, die er ohne oder mit nicht in die Augen fallendem Nachtheil durch Gewöhnung ertragen kann, eine Grenzlinie, über die er nicht ungestraft hinausgehen darf.

Auch wenn man noch so langsam und vorsichtig mit der Grösse der Giftgabe steigt, endlich kommt eine Gabe, die wieder giftig wirkt. Je nach der Grösse aber dieser wieder giftigen Gaben und der verschieden schnellen Steigerung der Gabengrösse sind die nun auftretenden Vergiftungserscheinungen verschieden.

8. Uebersteigt die endliche, wieder giftig wirkende Gabe diejenige Giftgabe, an die sich der Organismus gewöhnt hat, um ein ganz Bedeutendes, dann wirkt diese neue enorm grosse Gabe auf den an das Gift gewöhnten Körper ähnlich, wie eine kleinere Gabe an den des Giftes ungewöhnten Körper, also etwa wie die erste dem Körper überhaupt gereichte Gabe; mit anderen Worten: die Wirkungsqualität einer enorm grossen Giftgabe auf den an kleinere Giftgaben gewöhnten Körper ist ähnlich der einer kleinen Giftgabe am normalen Organismus.

Der Trinker wird durch übergrosse Gaben von Weingeist wieder berauscht; dem Raucher wird nach unmässigem Excess im Rauchen wieder übel, wie nach der ersten Cigarre; der Morphiophage fällt auf eine sehr grosse Gabe Morphin wieder in Schlaf. Ein Hund, der schliesslich ohne sichtbaren Effect 1,0 g Atropin verträgt, zeigt auf eine Gabe von 2,4 g alle Erscheinungen einer acuten Vergiftung, wie er sie nach den allerersten Gaben gehabt hatte.

9. Wird dagegen mit der Grösse der Giftgabe nur allmälig gestiegen, so dass immer zwischen der Gabengrösse des voraus- und nachfolgenden Tages kein grosser Unterschied ist — und dieses ist ja der häufigste Fall bei Menschen, die sich einem giftigen Genussmittel hingeben, — dann kommt endlich noch einmal eine Zeit, wo das Gift wieder giftig wirkt, selbst wenn die weiteren Gaben gar nicht mehr gesteigert werden. Aber die jetzt auftretenden Vergiftungserscheinungen gleichen nicht mehr dem acuten Vergiftungsbild der ersten Zeit, sondern haben einen ganz neuen Charakter. Namentlich zeigen sich jetzt viel mehr Organe und Functionen in sichtbare Mitleidenschaft gezogen, als bei einer acuten Vergiftung: und dieselben Organe, die bei acuter Vergiftung eine bestimmte Functionsänderung zeigten, verfallen jetzt oft in ganz andere, ja entgegengesetzte Functionsanomalien.

Derselbe Morphiophage, der auf Morphin im Anfang Schlaf, später nur Schmerzlosigkeit und keinen Schlaf durch Morphin mehr bewirkte, verfällt, wenn schliesslich die Morphiumsucht als Krankheit auftritt, nun in die gegentheiligen Symptome der Unruhe, Schlaflosigkeit, Hyperästhesie, Neuralgie, erhöhten Reflexerregbarkeit. Ausserdem zeigen sich jetzt auch wieder Erkrankungen der Schleimhäute: Appetitlosigkeit, Uebelkeit, Erbrechen; des Kreislaufs und des Athmens (Herzklopfen, Beklemmung); der Nieren (Albuminurie), der Haut (Ausschläge); tiefgreifende Ernährungsstörungen u. s. w. (*Levinstein*).

Der Gewohnheitstrinker bekommt schliesslich keinen Rausch mehr, wohl aber andere schwere Symptome von Seiten des Gehirns (Abnahme des Verstandes, des Gedächtnisses, Verlust des Charakters, Wahnsinnerscheinungen); von Seite der Schleimhäute: Aufstossen, Erbrechen, Stuhlverstopfung und ebenfalls hochgradige Ernährungsstörungen.

Der Raucher erkrankt schliesslich zunächst an seinen Schleimhäuten (Conjunctivitis, Nasen-, Rachen-, Kehlkopf-, Magenkatarrh), sodann in verschiedenen Nervenbezirken (Herzklopfen, Delirium cordis, Gliederzittern, psychische Reizbarkeit, hypochondrische Stimmung, Abnahme der Sehschärfe).

Ein Hund, der an Atropin gewöhnt war, wird schliesslich nach immer weiterer Steigerung atropinkrank, aber ganz anders, wie nach den ersten Gaben; er wird jetzt apathisch, mürrisch, matt, schläfrig, verliert seinen Appetit und magert ausserordentlich ab.

10. Es ist dagegen nur scheinbar, dass die Verträglichkeit der Gifte im Laufe der Zeit wieder abnimmt, dass also die Zeitdauer der Giftanwendung einen Einfluss auf die Verträglichkeit hat. Denn, wenn man bei Menschen und Thieren im Laufe der Zeit die Gabengrösse nicht immer mehr steigert, wenn man bei einer gewissen mittleren Giftgabe (einer für einen Ungewohnten sogar stark giftigen Gabe) stehen bleibt: kann man sich überzeugen, dass diese Gewohnheitsgifte bis an's normale Ende des Lebens wenigstens von Vielen ungestraft vertragen werden. Beweis sind die Tausende, die bis in's höchste Alter ohne störende Erscheinungen Tabak, Alkohol, Kaffee, Opium vertragen.

11. Setzt man in verhältnissmässig kurzer Zeit, also nach Wochen, Monaten, ja bei manchen Giften und manchen Individuen nach Jahren, mit dem Genuss des gewohnten Giftes aus, so tritt in wenigen Tagen schon eine vollständige Rückkehr zur Gesundheit ein.

Haben grosse Giftgaben dagegen sehr lange Zeit auf den Organismus eingewirkt, dann tritt eine Rückkehr zur Norm entweder gar nicht mehr, oder erst nach längerer Zeit ein. Die Beispiele für diese beiden Sätze sind für Alkohol, Morphin, Nicotin u. s. w. so häufig und allgemein bekannt, dass ich auf Vorführung selbst beobachteter Fälle wohl verzichten kann. (Vgl. auch 9).

12. Stets aber führt namentlich in letzterem Fall, wenn sehr grosse Giftgaben sehr lange auf den Körper eingewirkt haben, das Aussetzen des gewohnten Giftes unmittelbar zu Krankheitserscheinungen. Es schwinden also nach dem Aussetzen nicht etwa die durch den langen Giftgenuss eingetretenen Störungen allmälig und machen der Gesundheit Platz; sondern es treten zwischen diesen beiden Zuständen, der chronischen Intoxication und der späteren Gesundheit neue Krankheitsbilder auf, die nur der Entbehrung des gewohnten Genussmittels zugeschrieben werden können.

13. Nach dem Aussetzen sehr vieler gewohnheitsmässig eingenommener Gifte (Alkohol, Opium, Tabak, Kaffee, Thee) beobachtet man Schwächung des Denkens, der Lust zur Arbeit; ferner entsteht oft allgemeines Körperzittern (Tremor). Man kann annehmen, dass dasselbe bedingt sei durch Schwächung des an den motorischen Centralherden ansetzenden Willenreizes, also hemmender Centra (und durch vermehrte Reizung motorischer Centra?).

Nach dem Aussetzen des Alkohols und des Morphins, nicht dem der anderen oben genannten Gifte, können sogar Störungen in der Geistesthätigkeit, vollständige Psychosen eintreten, das Delirium tremens acutum Morphiophagorum et Potatorum (vgl. *Levinstein*).

14. Diese Abstinenzerscheinungen verschwinden vollständig oder werden wenigstens sehr gemindert, wenn das gewohnte Gift von Neuem verabreicht wird.

Schlussbetrachtungen.

Aus dieser Reihe von Beobachtungsthatsachen lassen sich auf die Vorgänge im Innern des Organismus bei der Gewöhnung an Gifte und auf deren Ursachen einige Schlüsse ziehen:

1. Im Stadium der vollkommenen Reparationsmöglichkeit werden jedenfalls die vom Gift ergriffenen Organe lange Zeit in ihrem physikalischen und chemischen Gefüge nicht sehr hochgradig ergriffen; darauf deutet der rasche Eintritt der Gewöhnung und die rasche Wiederherstellung nach längerem Gebrauche der Gifte sowie nach enorm grossen Gaben hin.

Auch diejenigen Qualitäten der vom Gift angegriffenen Organe, von denen die Reaction derselben gegen die Gifte abhängt

(mit anderen Worten: die charakteristische Reactionsfähigkeit der Organe) scheinen lange Zeit nicht wesentlich geändert zu werden; dafür spricht einmal, dass eine Reihe von Organen lange Zeit auf dieselbe Giftgabe immer in gleicher Weise reagirt; sodann, dass die nicht mehr reagirenden Organe in gewohnter Weise reagiren, wenn man eine stärkere als die gewöhnliche Gabe gibt.

2. Im Stadium der unvollkommenen Reparationsmöglichkeit, das immer aber erst nach sehr langem und starkem Giftgenusse eintritt, deutet Alles auf eine starke Veränderung der chemischen Constitution der Gewebsubstrate hin und ist auch sogar mikroskopisch an einer ganzen Reihe von allerdings eigentlich mehr secundär erkrankten Organen wahrzunehmen. (Leber u. s. w.)

3. In beiden Stadien zeigt sich die merkwürdige Thatsache, dass nach eingetretener Gewöhnung das Gift nicht nur nicht mehr ein dem Organismus feindseliger Körper, sondern ein für den scheinbar normalen Ablauf der Lebensvorgänge nothwendiger geworden zu sein scheint. Der Organismus findet sich nur noch wohl und behaglich und von normalem Kraftgefühl, wenn das Giftmolekül in ihn eingetreten ist; wird nach dessen Ausscheidung sogleich im höchsten Grade unbehaglich, ja zeigt schwere krankhafte Symptome, namentlich in den leichteren Graden von Schwäche (Zittern) und dabei ein fast unbändiges Verlangen nach neuer Einverleibung. Die Morphiophagen, die ich beobachtet und denen ich das Gift entzogen habe, unter anderen ein Arzt und dessen Frau zeigten ein wilderes Verlangen nach dem Gift, als ein stark Hungernder nach Speisen; der Arzt zertrümmerte den Schrank, in dem das Gift aufbewahrt war und dessen Schlüssel ich zu mir genommen hatte, nur um wieder zu seinem Gifte zu gelangen.

Es ist, als ob das Giftmolekül nach und nach unter den Körpermolekülen einen bleibenden Zwischenraum einnähme und nach seinem Ausscheiden eine Lücke liesse; oder, als ob das Giftmolekül sich zum Range eines für den Körper nothwendigen Nahrungsmittels emporgearbeitet hätte, so dass der Körper, wie er nicht ohne seine Salze u. s. w. so nun auch nicht mehr ohne dieses Gift leben könne. Es bestände nur der wesentliche Unterschied, dass die Nahrungsstoffe sämmtlich viel länger entbehrt werden können, ohne schwere Erscheinungen zu bedingen, weil der Körper immer einen Ueberschuss davon hat und Einrichtungen zum Zurückhalten der nothwendigsten, während die Gifte nur

kurz verweilend und immer nur in verhältnissmässig kleinen Mengen einführbar, viel rascher wieder ersetzt werden müssen.

Man könnte auch sagen, dass manche Gifte an Stelle der normalen, jedem normalen Körper verliehenen Reize getreten seien; gegen diese letzteren selbst scheint der Organismus bei längerem Gebrauch der Gifte zu wenig reizbar sich zu verhalten; mit anderen Worten: die Empfindlichkeit der Organe gegen die normalen Reize (Kohlensäure, Fermente) ist durch chronischen Giftgenuss herabgesetzt und die Gifte können dann die Stelle der normalen Reize vertreten; wird die Giftzufuhr ausgesetzt, dann fehlt dem Körper jeder Reiz und desshalb tritt dann die tiefe Depression vieler Functionen ein.

4. Als die Ursachen, warum ein Organimus bei längerer Gifteinfuhr die Gifte besser verträgt, sich an dieselben gewöhnt, sind folgende Möglichkeiten denkbar:

a) Nach längerem Gebrauch wird ein Gift vielleicht ungemein langsam und unvollständig resorbirt, d. i. in die Blutbahn aufgenommen, so dass hiedurch in jeder Zeiteinheit immer gleichsam nur minimale Giftmengen einwirken und demnach nur sehr geringfügige Wirkungen ausführen können. Bis neue Giftmengen wieder in die Blutbahn kämen, wären die bereits früher eingetretenen schon wieder mit dem Urin ausgeschieden.

Gegen diese Annahme spricht schon die einfache Thatsache, dass es bei einem Gewohnheitsgifteinnehmer gleich bleibt, ob er das Gift seinem Magen einverleibt, oder unter die Haut spritzt. Ich habe ausserdem noch zwei Versuche an Hunden gemacht, um eine sichere Antwort zu erhalten. Nachdem ich 5 Wochen lang dem einen Hunde kleine Mengen Atropin's in den Magen, dem anderen unter die Haut gespritzt hatte und schliesslich fast keine, als die *v. Anrep* geschilderten schwachen Atropinsymptome mehr eintreten sah, spritzte ich dieselbe Giftgabe beiden Hunden unmittelbar in eine Fussvene. Es zeigte sich hiernach keine stärkere Reaction, als nach den früheren Einverleibungsmethoden.

Es ist demnach obige Annahme hinfällig.

b) Viel wahrscheinlicher schon ist die Annahme, dass die Gifte im Laufe der Zeit immer weniger vom Organismus festgehalten, desshalb denselben rascher wieder mit dem Urin verlassen. Dafür spricht die Beobachtung, dass gerade die giftempfindlichsten Organe im Laufe der Gewöhnung immer kürzere Zeit Vergiftungs-

Symptome zeigen, sowie dass in immer kürzeren Zwischenzeiten sich das Bedürfniss nach neuen Giftgaben wieder einstellt.

c) Aus den oben mitgetheilten Beobachtungen geht hervor, dass einige Organe gar keine Beeinflussung mehr zeigen; dies könnte daher rühren, dass dieselben ihre Affinität zu den Giften eingebüsst haben, indem diejenigen Organsubstrate, welche in Folge ihrer Verwandtschaft früher mit dem Gifte Verbindungen eingingen, in Folge dieser neuen Molecularzustände zu Grunde gegangen sind. (Es liegt hier ungemein nahe, auf ein ähnliches Verhalten des Körpers gegen Gifte hinzuweisen, die man gegenwärtig als organisirte betrachtet, insofern der Körper nach Durchseuchung mit einem Infectionsgift später nicht mehr von demselben afficirt wird.)

Dagegen spricht aber die weitere Beobachtung, dass bei schon eingetretener Gewöhnung grössere Giftgaben an diesen scheinbar unempfindlichen Organen wieder die alten Functionsstörungen hervorrufen, sodann die Thatsache, dass bei überlangem Giftgenuss sich degenerative Processe auch an den Organen zeigen, die lange Zeit unempfindlich gegen das Gicht schienen; ferner die Fälle von plötzlicher Entziehung des Giftes, wo im ersten Stadium der Abstinenz gerade von Seiten derjenigen Organe, die sich beim Genuss des Giftes am wohlsten befanden, die stürmischesten Reactionserscheinungen auftreten.

d) Eine Reihe der oben mitgetheilten Beobachtungen (5. 9.) spricht dafür, dass im Laufe der Gewöhnung das gewohnheitsmässig genommene Gift sich anders im Organismus vertheilt, namentlich auf ein viel grösseres Territorium und auf eine grössere Zahl von Organen und Organentheilen einwirkt, so dass dann z. B. von einer gleich gross bleibenden Giftgabe immer kleinere Mengen auf je ein Organ kommen können. Man könnte dann immer annehmen, dass die ursprünglich gegen das Gift empfindlichen Organe diese Empfindlichkeit beibehalten, aber keine Reaction mehr zeigen können, weil zu wenig Gift auf sie kommt und sie sich in das Gift mit viel mehr Organen theilen müssen, als im Anfang. Es müssten bei dieser Annahme eine Reihe von neuen Organen durch längere Berührung mit dem Gift gleichsam erst verwandtschaftlichere Eigenschaften erhalten haben.

Umgekehrt könnte man allerdings auch annehmen, es würden immer mehr Organe der Giftwirkung unterworfen, weil die früheren Hauptangriffspunkte nicht mehr die ursprüngliche An-

ziehungskraft auf die Gifte ausüben und demnach diese in immer grösseren Mengen nun auch auf andere Organe einwirken können. Doch sprechen gegen diese Annahme die in 4c entwickelten Gründe.

e) Ferner ist denkbar, dass die Gifte, an die sich der Organismus gewöhnen kann, schon im Anfang auf alle Organe ohne Ausnahme einwirken, auf einen Theil aber nur so schwach, dass im Anfang diese Wirkung für unser Auge und unsere Untersuchungsmethode nicht sichtbar ist. Wenn wir die Erklärung acceptiren, dann müssten wir allerdings eine ungemein schwache Wirkung annehmen, weil eine deutlich erkennbare Wirkung bei manchen erst nach Jahrzehnte langem Giftgenuss eintritt.

Wir haben somit einen klareren Einblick in die möglichen Ursachen der Anpassung des thierischen Organimus an Gifte gewonnen, so dass eine definitive experimentelle Inangriffnahme des Gegenstandes nunmehr möglich ist. Wir haben auch bereits nach zwei Richtungen hin damit begonnen und hoffen, bald weitere Mittheilungen folgen lassen zu können.

Untersuchungen über das Schicksal des Morphins im lebenden Organismus. [1]

Von

LANDSBERG

aus St. Petersburg.

Auf Veranlassung des Herrn Professor *Rossbach* habe ich eine Reihe von Versuchen über den Nachweis des dem lebenden thierischen Organismus einverleibten Morphins im Harn und den Geweben des Körpers angestellt, von dem Gedanken ausgehend, den Einfluss der Gewöhnung auf Vertheilung der Gifte in den verschiedenen Organen und auf die Ausscheidung desselben zu studiren.

Wir wählten Morphin, weil die Versuchsthiere ungemein grosse Gaben desselben vertragen und der Versuchsansteller deshalb nicht mit den Schwierigkeiten des Nachweises zu kleinen Giftgaben zu kämpfen zu haben schien.

In Bezug auf die Nachweisung des dem Organismus einverleibten Morphins stehen sich zwei Ansichten gegenüber, die eine, dass Morphin im Organismus eine Zersetzung erleide und in Folge dessen im Blute, Harn und den einzelnen Organen nicht mehr als solches nachgewiesen werden könne; die andere: dass Morphin als solches durch den Harn ausgeschieden wird. Erstere zählt als Anhänger: *Christison, Taylor, Erdmann, Cloëtta, Buchner;* zur andern bekannten sich *Baruel, Orfila, Bouchariat* und *Lefort,* in gewisser Beziehung auch *Winkler.*

Die ausführlichste Arbeit über den Nachweis des Morphins in thierischen Flüssigkeiten und Geweben hat *Kauzmann* unter Leitung *Dragendorff*'s geliefert.

Auf Grund derselben glaubt *K.* behaupten zu können, dass Morphin durch chemische Analyse im Cadaver mit fast derselben

[1] Bereits in ausführlicher Weise veröffentlicht in *Pflüger*'s Archiv Bd. 23.

Sicherheit nachgewiesen werden könne, wie verschiedene Metallgifte. Nur meint er, dass bei Vergiftungen durch kleine Quantitäten Opium, wie dies bei Säuglingen der Fall sein kann, der Vergiftungsnachweis ein sehr schwieriger sei, wiewohl auch da die genaue Untersuchung eines oder des anderen Organs Andeutungen für die Gegenwart von Morphin geben würde. Die Misserfolge schreibt er nur der schlecht angewandten Untersuchungsmethode zu und verwirft durchaus die Behauptung von *Taylor*, dass Morphin im thierischen Organismus eine Umwandlung erfahren könne, (trotzdem der negative Befund der Untersuchung der Leber eines Selbstmörders, bei der die gewöhnliche Morphinreaction im Stiche liess, die Reaction mit Wismuth aber einen Niederschlag gab), dagegen zu sprechen schien. Eine Zersetzung des Morphins im Blute hält *K.* für höchst unwahrscheinlich; den Beweis dafür überlässt er der Pharmakologie. Den Uebergang des Morphins in den Harn erklärt er für bewiesen und setzt die dieser Behauptung widersprechenden Befunde von *Erdmann* und *Cloëtta* auf Rechnung der Mangelhaftigkeit der von diesen angewandten Reaction. Der Nachweis des Morphins im Blute bietet nach seiner Meinung desswegen Schwierigkeiten, weil man nur geringe Quantitäten Blut (?) zur Untersuchung bekäme und in diesem überhaupt sehr geringe Mengen des Giftes vorhanden seien.

Eigene Versuche.

Schon vor Beginn meiner eigenen Arbeiten war ich darauf gefasst, dass ich nach Einverleibung eines bestimmten Quantums Morphin, bei der Bestimmung des durch den Harn ausgeschiedenen Alkaloids einen gewissen Procentsatz einbüssen müsse. Doch glaubte ich, dass bei ganz exact ausgführten Analysen die Einbusse immer eine ganz bestimmte bleiben wird. Angenommen, dass ich bei jeder Analyse sogar die Hälfte des ganzen eingeführten Quantums verloren hätte, so hätte ich doch aus der Grösse der nachweis- und darstellbaren Morphinmenge nach der einen oder anderen Seite bestimmte Schlüsse auf das ganze dem Organismus einverleibte Alkaloids-Quantum ziehen können.

Ich beabsichtigte daher in einer Anzahl von Versuchen, Hunden auf diesem Wege Morphin in steigenden Gaben beizubringen und dann das Verhältniss zu den im Harn ausgeschiedenen und nachweisbaren Morphinmengen zu bestimmen.

Wenn ich bei längerer Einverleibung grösserer Gaben gefunden hätte, dass die Menge des im Harn ausgeschiedenen Alkaloids und die Schnelligkeit der Ausscheidung im Laufe der Vergiftungsversuchsdauer stieg, so wäre dadurch meiner Ansicht nach bewiesen gewesen, dass eine Ursache der Gewöhnung an Gifte in ihrer schnelleren Ausscheidung durch den Harn liegt.

Um mich vorerst zu überzeugen, ob und in wie weit man überhaupt im Harn enthaltenes Morphin quantitativ nachzuweisen im Stande sei, stellte ich eine Reihe von Versuchen nach der Methode von *Uslar* und *Erdmann* an. Hiebei fand ich bald, dass das aus dem Harn zu erhaltende Quantum des Alkaloids ein sehr wechselndes und von sehr vielen Umständen, wie z. B. von längerem Ausschütteln mit Amylalkohol, von der Alkalescenz der wässerigen Lösung u. s. w. abhängig sei, ferner, dass das öftere Umarbeiten des Rückstandes, um das Alkaloid möglichst von fremden Beimengungen, wie Farbstoffen, Harnstoff etc. zu befreien, die Einbusse noch vergrösserte.

Um diesem im Verhältniss zu der dem Harn beigemengten Quantität Morphiums sehr grossen Verlust möglichst zu vermeiden, versuchte ich auf die verschiedenste Weise, das Morphin von Farbstoffen, ohne zu grossen Morphinverlust, zu befreien, so z. B. suchte ich durch Auswaschen des alkalisch gemachten Harns mit eiskaltem Wasser in der Kälte die oben genannten fremden Beimengungen zu beseitigen, aber auch dies, sowie die Anwendung der Dialyse führten zu keinem befriedigenden Resultate.

Schliesslich kehrte ich wieder zu dem erstgenannten Verfahren zurück, allein ich fand bei Versuchen an lebenden Thieren zu meinem Erstaunen, trotz der peinlichsten bei der Untersuchung angewandten Sorgfalt und trotz des genannten Befolgens aller von *K.* angegebenen Vorschriften und Cautelen in dem Harn von Morphin vergifteten Hunden keine Spur desselben. Meine Verwunderung war um so grösser, als *K.* angeblich sogar $^1/_6$ Gran Morphin im Harn nachgewiesen hat.

Ich wendete daher ein anderes, mir vom Herrn Professor *Wislicenus* empfohlenes Verfahren an, welches kurz folgendes ist:

Ich setzte zu 50 ccm Harn 0,2 g reines Morphin, fügte 0,3 ccm Essigsäure bei und dampfte den Harn auf dem Wasserbade zu Syrupconsistenz ein. Nach Abkühlung der Masse wurde dieselbe mit absolutem Alkohol übergossen, und auf diese Weise ausgezogen. Es bildete sich ein harziger Rückstand und der

Alkohol färbte sich gelb. Das Ausziehen mit absolutem Alkohol wurde mehrmals wiederholt, die Auszüge eingedampft (um den Alkohol zu verjagen), der Rückstand mit destillirtem Wasser ausgezogen, einige Tropfen verdünnter Essigsäure zugesetzt und die erhaltene saure Lösung mit immer frischen auf 70° C. erwärmten Quantitäten Amylalkohols mehrere Mal tüchtig durchgeschüttelt, bis derselbe völlig klar und farblos erschien Der Amylalkohol wurde jedes Mal durch den Scheidetrichter getrennt. Die saure Lösung wurde dann abgedampft, um mit möglichst kleinen Quantitäten zu arbeiten, hierauf mit heissem Amylalkohol übergossen, sofort alkalisch gemacht und wieder 2–3 mal tüchtig geschüttelt. Die Amylalkoholauszüge wurden durch den Scheidetrichter von der wässrigen Lösung getrennt und auf dem Wasserbade eingedampft. Der braune Rückstand, welcher 0,2766 g wog, wurde zur Anstellung verschiedener Reactionen verwendet und zwar zog ich die *Fröhde*'sche, *Husemann*'sche und Eisenchloridprobe in Anwendung. Ausserdem brachte ich noch einen kleinen Theil des Rückstandes auf ein Objectgläschen, versetzte ihn mit sehr verdünnter Salzsäure und überliess ihn der freien Verdunstung. Nach 2—3 Stunden konnte man unter dem Mikroscope nadelförmige Krystalle, theils einzeln theils in Büscheln gesammelt deutlich erkennen. Diese Krystalle ergaben beim Zufliessenlassen eines Tropfens des *Fröhde*'schen Reagens die schöne Morphiumreaction. Der übrig gebliebene Rückstand wurde in Wasser aufgelöst, mit Ammoniak übersättigt und 24 Stunden stehen gelassen. Während dieser Zeit bildete sich ein brauner Niederschlag, der unter dem Mikroscop Krystalle von verschiedenen meist Prismenähnlichen Formen zeigte. Dieser Niederschlag wurde auf einem tarirten Filter gesammelt, getrocknet und gewogen, wobei er 0,094 g also gegen 50% des ursprünglich dem Harn zugesetzten Morphins ergab. Ich muss dazu noch beifügen, dass jedesmal, bevor die saure Lösung alkalisch gemacht wurde, einige Tropfen derselben mit Wasser versetzt, mit Schwefelsäure angesäuert, dazu ein wenig Schwefelkohlenstoff und darauf Jodsäure zugesetzt wurden. Beim Schütteln dieser Flüssigkeit trat eine schöne Rosafarbe hervor. Obwohl diese Reaction durchaus nicht das Vorhandensein des Morphin beweist, weil sie auch bei Anwesenheit anderer Stoffe, z. B. Harnsäure, erscheint, wurde sie doch bei jedem einzelnen Versuche angewandt, da die Abwesenheit derselben als ein Beweis für das Nichtvorhandensein des Morphins gilt.

Nachdem ich dieses ganze Verfahren noch einige Male wiederholt und mich überzeugt hatte, dass selbst nicht so grosse in den Harn gebrachte Morphinmengen damit sehr gut nachgewiesen werden können, unternahm ich die Untersuchung des Harns von Thieren, denen ich Morphium theils innerlich, theils subcutan, theils unmittelbar in einer Vene beigebracht hatte.

Ich hatte folgende Ergebnisse:

Nach Einverleibung in den Magen wird das Morphin theilweise resorbirt, theilweise bleibt es längere Zeit unverändert. Dieser letztere Theil kann nun entweder durch Erbrechen aus dem Magen entfernt werden, oder es geht in den Darmkanal über und wird mechanisch mit dem Koth fortgeschafft. Verendet das Versuchsthier in Folge einer grossen Quantität des Giftes, so kann man einen Theil des letzteren im Magen auffinden. Auf diese Weise erklärt es sich, warum manche Beobachter bei Vergiftungen durch Morphium dieses im Magen, Darmkanal und Fäces nachweisen konnten.

Bei subcutaner Einspritzung gelangt das Morphin vom Unterhautzellgewebe aus allmälich in die Blutbahn. In dieser wird es dann möglicherweise unter dem Einflusse der Alkalescenz und der Gase des Blutes, möglicherweise auch durch Fermente schnell umgesetzt oder zuletzt und nicht als solches, sondern nur in seinen Zersetzungsprodukten, als Morphin höchstens in Spuren, durch den Harn ausgeschieden.

Wie weit die Zersetzung des Alkaloids durch Fermente oder durch die Beschaffenheit des Blutes vor sich geht, ist schwer zu entscheiden. Nach einigen von *Taylor* aufgeführten Fällen, in denen ungemein grosse Quantitäten Laudanum (tägl. 60—150 g) ohne Vergiftungserscheinungen genommen wurden, sowie nach dem von *Jacques* beschriebenen Fall scheint das Vermögen des Blutes und der Gewebe, Morphin zu zersetzen, kein geringes zu sein.

Bei der direkten Einführung des Morphins in die Blutbahn gelang mir der Nachweis desselben im Blute selbst in dem Falle nicht, wo letzteres schon 3 Stunden nach Einführung des Giftes dem Versuchsobject entzogen und der Untersuchung unterworfen worden war. Das Blut unmittelbar nach der Einspritzung zu untersuchen, hielt ich für überflüssig, weil dadurch ja doch nur dasselbe erzielt worden wäre, wie durch Beimengung von Morphin zu Blut ausserhalb des Körpers. Dass ich im dritten der ange-

führten Fälle Morphin im Harn fand, schreibe ich der verabreichten grossen Gabe zu.

Es scheinen demnach von dem verabreichten Morphin sich immer bestimmte nicht kleine Quantitäten des Alkaloids im Blute zu zersetzen. Nur wenn das Vermögen des Blutes, Morphin zu zersetzen, durch das demselben entsprechende Quantum erschöpft ist, so wird der Ueberschuss durch den Harn unverändert ausgeschieden und kann dann bei der chemischen Analyse in demselben nachgewiesen werden.

Dass man gegen mein Versuchsergebniss nicht etwa den Einwand machen kann, das Morphin erschiene desshalb nicht im Harn, weil es vielleicht in anderen Organen längere Zeit stecken bliebe, geht durch Untersuchungen der meisten Organe auch des Gehirns und der Leber hervor, da auch in diesen das Morphin einem Zersetzungsprozess unterliegen kann.

Ueber die Ursachen der Gewöhnung an Gifte hat uns somit diese Arbeit keine weiteren sicheren Aufschlüsse zu geben vermocht. Zu den bereits von *Rossbach* angegebenen Möglichkeiten kommt jetzt nur noch eine weitere, dass die Verträglichkeit bei längerem Giftgebrauch auch kommen könnte von einer sich steigernden Zersetzungskraft des Organismus auf die eingeführten Gifte.

Die angestellten Versuche sind des Näheren folgende:

Versuch I. Einer kleinen Hündin wurden am 11. Juli um 5 Uhr nach Mittag 0,2 g Morphii muriatici subcutan injicirt. Das Thier wurde sogleich sehr unruhig, bellte und lief ängstlich im Zimmer umher, wobei starker Schaum aus dem Maule floss. Nach etwa 10 Minuten wurde es ruhig, schläfrig, fuhr aber beim leisesten Geräusch auf, um gleich darauf wieder den Kopf sinken zu lassen. Dann stellte sich Schwäche in den Beinen, und, wenn es aufgejagt wurde, taumelnder Gang ein. Die Pupillen waren verengt. Bis 12. Juli 9 Uhr Morgens war noch keine Harnentleerung eingetreten. Die Prostration dauerte fort, der Hund zeigte durchaus keine Fresslust. Um 11 Uhr secernirte er ca. 100 ccm Harn, der in oben angegebener Weise untersucht wurde. Es war durchaus kein Morphium nachzuweisen, nicht einmal die Reaction mit Jodsäure und Schwefelkohlenstoff war recht vorhanden.

Anmerkung: Die hier beschriebenen Vergiftungserscheinungen waren bei allen Versuchen mehr oder weniger dieselben, wesshalb ich sie weiter nicht mehr ausführlicher erwähnen werde.

Versuch II. Am 12. Juli, 4 Uhr Abends erhielt ein kleiner Rattenfänger von 3,5 Kilo Gewicht 0,4 g Morph. muriat. in einer subcutanen Injection. Bei der nach 2 Stunden vorgenommenen Katheterisation konnte kein Harn aus der Blase erhalten werden. Am 12. Juli wurde ebenfalls kein Harn entleert. Am 13. 9 Uhr Morgens 0,2 g Morphii muriat. subcutan injicirt. Um 5 Uhr Nachmittags nur 5 ccm Harn entleert. Am 14. wurden ca. 80 ccm Harn secernirt. Neuerdings injicirt 0,2 g Morphii muriat. kein Harn gelassen. Am 16. erfolgte eine Harnentleerung von 50 ccm alkalischer Reaction, 1006 spec. Gew. Der ganze in dieser Zeit gesammelte Harn wurde der Untersuchung unterworfen, aber es war kein Morphin nachzuweisen.

Versuch III. Einem weisslichen weiblichen Spitz wurden am 17. Juli 0,3 g Morphii muriat. subcutan injicirt. An diesem sowie am nächstfolgenden Tage wurde kein Harn gelassen. Am 19. Juli Morgens 316 ccm Harn von 1004 spec. Gew. und alkalischer Reaction erhalten. Bei der Untersuchung konnte ich auch in diesem kein Morphin nachweisen.

Ohne Zweifel gehen in Folge von Morphingenuss tiefe Veränderungen im Organismus vor sich. Wir sahen nämlich, dass die Versuchsthiere, sogar bei Sistirung des Einbringens von Morphin selbst bei guter Fresslust bedeutend abmagern und kachectisch werden,

Versuch IV. Dieser wurde angestellt, um zu eruiren, ob nach Einverleibung grosser Dosen Morphins, solches in den inneren Organen aufgefunden werden könne.

Einem grossen schwarzen Pudel von 12,5 Kilo Gewicht wurde am 4. August Morgens 1,0 g Morphii muriat. an verschiedenen Stellen der Haut injicirt. Am 5. August Morgens war kein Harn gelassen; neuerdings injicirt 0,5 g Morphii muriat. Nachmittags 87 ccm Harn mit Spuren von Eiweiss, 1007 spec. Gew., schwach saurer Reaction secernirt. Am 6. August wurde wieder 1,0 g Morph. mur. eingespritzt und das Thier 4 Stunden darnach getödtet. Bei der Section zeigte sich die Blase sehr stark ausgedehnt und enthielt 170 ccm dunklen Harn von saurer Reaction und 1005 spec. Gew. Auch war in dieser Portion Eiweiss, zwar nicht in grosser Quantität, doch mehr als im vorher gelassenen Harn vorhanden. Die beiden Harnportionen wurden zusammen nach der angegebenen Methode bearbeitet und kein Morphin gefunden; zweitens wurde Gehirn und Medulla oblongata beide zu-

sammen im Gewicht von 74,5 g der Untersuchung in folgender Weise unterworfen:

Die Masse wurde zerkleinert, mit angesäuertem Alkohol versetzt und bei einer Temperatur von 70° C. mehrere Stunden digerirt, dann abgepresst. Der Rückstand wurde nochmals in obiger Weise bearbeitet, die Auszüge filtrirt, eingedampft (um den Alkohol zu verjagen) und längere Zeit stehen gelassen; hierauf wieder durch ein mit Wasser benetztes Filter abfiltrirt (um Fett zu entfernen), dann die saure Lösung mehrmals mit immer neuen Portionen Amylalkohol in der Wärme (60—70° C.) durchgeschüttelt, um verschiedene organische und Farbstoffe abzuscheiden, hierauf abgedampft, 1/2 Volum heisser Amylalkohol und gleich darauf Ammoniak zugesetzt. Letzteres Verfahren wurde 3 Mal wiederholt, jedoch kein Morphin gefunden. Auch hier versagte die Reaction mit Jodsäure und Schwefelkohlenstoff. In gleicher Weise wurde drittens die Leber bearbeitet mit dem gleichen negativen Ergebnisse.

Versuch V. Eine kleine Hündin von 3550 g Gewicht erhielt am 5. August eine Injection von 0,3 g Morph. mur. injicirt, ebenso am 7. August. Während dieser 3 Tage erfolgte keine Harnentleerung. Am 8. August wurde neuerdings 0,3 g Morph. mur. eingespritzt und 180 ccm Harn (I) von neutraler Reaction und 1008 spec. Gew. erhalten. Vom 9. bis 20. August wurde keine Morphiuminjection gemacht. Am 11. August 260 ccm Harn von saurer Reaction und 1005 spec. Gew. gesammelt (II). Am 20. August wurde eine subcutane Injection von 0,4 g Morph. mur. gemacht. Das gleiche Quantum wurde am 21. August eingespritzt, vom 22. bis 23. August täglich je 0,5 g Morph. mur. Am 25. August 130 ccm Harn neutraler Reaction 1005 spec. Gew. ausgeschieden (III). Am 28. August wurde der Hund getödtet und zuerst 45 ccm Blut in folgender Weise untersucht:

Dasselbe wurde bis zur Extractconsistenz eingedampft, mit Schwefelsäurehaltigem Wasser in einer Reibschale fein gerieben, 5 Stunden digerirt, dann abfiltrirt, der Rückstand nochmals ebenso bearbeitet. Nach Abstumpfen der Säure mit Ammoniak wurde das Filtrat auf 30 ccm verengt, mit 4fachem Volum absoluten Alkohols versetzt und 24 Stunden stehen gelassen, dann durch ein mit Wasser benetztes Filter abfiltrirt. Die saure Lösung zeigte erst nach längerem Stehen eine schwache Rosafärbung mit Jodsäure und Schwefelkohlenstoff. Weiter wurde

die saure Lösung mit Amylalkohol in der Wärme mehrmals geschüttelt, letztere von der Lösung abgehoben, die wässrige Flüssigkeit alkalisch gemacht und 3 Mal mit Amylalkohol ausgezogen. Morphinreaction trat weder mit dem *Fröhde*'schen, noch mit dem *Husemann*'schen Reagens auf.

Versuch VI. Am 19. August erhielt eine kleine Hündin von 5 Kilo Gewicht 0,5 g Morph. muriat. in 20 ccm Wasser durch die Schlundsonde in den Magen eingeführt. Das Thier liess darauf viel klaren Speichel aus dem Maule fliessen, welcher gesammelt bei der Untersuchung keine Morphinreaction zeigte, ebenso wenig waren bei der mikroskopischen Untersuchung Krystalle zu erhalten. Am 20. August wurden wieder 0,5 g Morph. mur. durch die Schlundsonde in den Magen gebracht. Darnach Defäcation (nach 3 Stunden). Vom 19. bis 23. August war keine Harnentleerung eingetreten. Am 23. August wurden 200 ccm Harn saurer Reaction und 1000 spec. Gew. secernirt. Im Harn war kein Morphin nachweisbar, die Fäces dagegen zeigten, nach der in Vers. IV angegebenen Methode bearbeitet, schöne Morphinreactionen mit dem *Husemann*'schen wie mit dem *Fröhde*'schen Reagens. Mikroscopisch konnten hier Krystalle unzweifelhaft nachgewiesen werden.

Versuch VII. Einem grossen Pudel wurden am 19. August Morgens 0,3 g Morph. muriat. in die Vena jugularis eingespritzt, um 4 Uhr Nachmittags durch Aderlass 60 ccm Blut aus der art. femoralis zur Untersuchung entnommen. Um 5 Uhr wurden 80 ccm Harn von saurer Reaction und 1005 spec. Gew. durch den Katheder entleert. Am 20. August 8 Uhr Morgens aus einer kleinen Vene am rechten Unterschenkel 10 ccm Blut entnommen. Diese sowie die am 19. August erhaltene Portion Blut wurden nach der bei Vers. V beschriebenen Methode untersucht.

In der ersten Portion war die Reaction mit Jodsäure und Schwefelkohlenstoff undeutlich [1]). Der Rückstand nach Verdampfen der Amylalkoholauszüge gab weder mit dem *Fröhde*'schen noch *Husemann*'schen Reagens eine Morphinreaction. Bei der zweiten Portion Blut war die Reaction mit Jodsäure und Schwefelkohlenstoff sicher nicht eingetreten. Im Harn zeigte sich ebenfalls keine Morphinreaction.

---

[1]) Die Reaction wurde auch hier versucht, bevor die saure wässrige Lösung alkalisch gemacht wurde.

Beim Eindampfen der Amylalkohol-Auszüge aus diesem Harn färbte sich die Flüssigkeit erst grün dann blau.

Versuch VIII. Einem kleinen Hunde von 5 Kilo Gewicht wurden 0,6 g Morph. mur. in die V. jugularis eingespritzt, drei Stunden später 30 ccm Blut aus der art. femoralis entzogen. Dasselbe wurde erst nach der Methode von *Stas* bearbeitet, dann die saure Lösung mit demselben ausgezogen. Die saure wässrige Lösung gab nur nach längerem Stehen schwache Reaction mit Jodsäure und Schwefelkohlenstoff, aber gar keine Morphinreaction. Beim Eindampfen der Amylalkoholauszüge färbte sich die Flüssigkeit violett. Den Harn konnte ich diesmal in Folge eines Versehens leider nicht untersuchen.

Versuch IX. Einem Rattenfänger von 5½ Kilo wurden am 5. September 0,8 g Morph. muriat. in die Vena jugularis eingespritzt. Bald nachher trat kurzer Schlaf ein, dann zwei auf einander folgende Anfälle von Tetanus, welchen bald ein Betäubungszustand folgte. Dieses veranlasste mich, von meinem Vorhaben, ein ganzes Gramm Morphin einzuspritzen, abzustehen. Nach 3 Stunden wurden 80 ccm Blut aus der art. femoralis entnommen und zwar in 2 Portionen zu je 40 ccm. Zur Controle wurde die eine Portion nach der Methode von *Stas*, die andere nach der von *Kauzmann* untersucht. Bei keiner von beiden konnte Morphin nachgewiesen werden. Am 6. September wurden um 5 Uhr Nachmittags 90 ccm Harn von saurer Reaction und 1009 spec. Gew. entleert. Dieser wurde nach dem von *Wislicenus* angegebenen Verfahren untersucht. Die saure Lösung gab lebhafte Reaction mit Jodsäure und Schwefelkohlenstoff. Der Rückstand nach dem Eindampfen der Amylalkoholauszüge aus der alkalischen Lösung färbte sich grün und zeigte sehr deutlich die Reaction nach *Fröhde* und *Husemann*, sowie auch die Eisenchloridprobe. Ein kleiner Theil des Rückstandes ward in ein paar Tropfen verdünnter Salzsäure aufgelöst und der freien Verdunstung überlassen. Nach einiger Zeit traten unter dem Mikroscop schöne büschelförmig angeordnete Morphinkrystalle von Nadelform zu Tage.

Nachdem ich bisher immer mit Morphium muriaticum operirt, *Kauzmann* aber, der stets positive Resultate erzielte, Morphium sulfuricum bei seinen Versuchen verwendet hatte, stellte ich nun auch einen Versuch in folgender Weise an:

Versuch X. Am 12. September Morgens injicirte ich einem Kaninchen 0,1 g Morph. sulfur. unter die Haut. Am 13. Sep-

tember Morgens secernirte das Thier 45 ccm Harn von neutraler Reaction und 1003 spec, Gew. (Harn I). Diese Portion wurde nach Angabe von *Wislicenus* bearbeitet. Die wässrige Lösung zeigte mit Jodsäure und Schwefelkohlenstoff versetzt sehr rasch die schöne Rosafärbung. Die Amylalkoholauszüge färbten sich während des Verdampfens auf dem Wasserbade grünlich. Der Rückstand enthielt kein Morphin.

Am Abend liess das Kaninchen ca. 100 ccm Harn von neutraler Reaction und 1003 spec. Gew. (Harn II). Derselbe wurde genau nach *Kauzmann*'scher Vorschrift behandelt. Die saure wässrige Lösung ergab auch rasch und sehr intensiv Rosafärbung nach Zusatz von Jodsäure und Schwefelkohlenstoff. Der Rückstand dagegen liess weder mit *Fröhde*'schem noch mit *Husemann*'schem Reagens Morphiumreaction eintreten. Die Anwendung der Eisenchloridprobe hielt ich nach diesen Resultaten für unnöthig. Auch bei diesem Versuche färbte sich beim Eindämpfen der Amylalkoholauszüge die Flüssigkeit grün.

Diese Erscheinung hatte ich schon früher bei den vorbereitenden Versuchen, wo ich Morphin dem Harn eines Hundes künstlich beigemengt hatte, zweimal beobachtet: ich möchte auf dieselbe noch desshalb aufmerksam machen, da ich sie nirgends in der Literatur erwähnt finde.

Nachstehende drei Versuche dienen zur Erinnerung der Verhältnisse, unter welchen diese eigenthümliche Färbung beim Eindampfen der Amylalkoholauszüge eintritt.

Ich behandelte:

1, 60 ccm Harn eines gesunden Hundes, der kein Morphin erhalten hatte, (der Harn war neutraler Reaction und hatte 1002 spec. Gewicht),

2, 80 ccm Harn von neutraler Reaction und 1003 spec. Gew. mit Zusatz von 0,1 g Morph. muriat.,

3, 60 ccm destillirten Wassers mit Zusatz von 0,1 g Morph. muriat. aufgelöst in 0,3 ccm Essigsäure, sämmtliche nach dem von *Wislicenus* angerathenen Verfahren.

Färbung wurde nur bei Nr. 2 constatirt und zwar war die Flüssigkeit erst grün, dann blau geworden.

Ausser diesen stellte ich noch zwei Versuche an, ob in den Geweben des Körpers, namentlich in Gehirn und Leber das ihnen beigemengte Morphin als solches nachgewiesen werden könne.

Ich setzte

1) zu 37 g Gehirn 0,1 reinerem Morphins, 2) zu 28 g Leber ebenfalls 0,1 g reinen Morphins. Beide Substanzen behandelte ich nach der in Versuch III angeführten Methode.

Das Resultat war folgendes:

Beim Gehirn zeigte der Rückstand aus den Amylalkoholauszügen sehr schön die *Fröhde*'sche und *Husemann*'sche Reaction. Die Eisenchloridprobe war nicht ganz zweifellos.

Aus der Leber wurden schöne prismenartige Krystalle dargestellt, welche alle Reactionen auch die Eisenchloridprobe gaben.

Dem Herrn Professor *Rossbach* für die freundliche Unterstützung und Leitung, sowie dem Herrn Professor *Wislicenus* und Dr. *Medicus* für ihr freundliches Entgegenkommen spreche ich an dieser Stelle meinen besten Dank aus.

Studien über Tonus und Elasticität der Muskeln.[1])

Von

Dr. B. v. ANREP.

Auf Anregung des Herrn Professor *Rossbach* habe ich im vorigen Winter eine Reihe von Versuchen über die Elasticität, sowie über den Tonus der Muskeln angestellt, und zwar als Vorbereitung und Grundlage für eine spätere gemeinschaftlich mit demselben anzustellende Versuchsreihe über den Einfluss von Giften und Arzneimitteln auf die genannten Zustände der Muskeln. Die vorbereitende Arbeit schien uns um so nöthiger, als die normalen Verhältnisse, trotzdem schon die Physiologie seit langer Zeit sich damit beschäftigt hat, noch in keiner Weise endgültig entschieden sind und sich desshalb noch keine ersichtliche Anschauung darüber hat Geltung verschaffen können.

A. Muskeltonus.

Heidenhain[2]) war der erste, welcher den Muskeltonus einer eingehenden experimentellen Prüfung unterwarf, dabei von folgenden einfachen Gedanken ausgehend:

„Wenn für jeden Muskel in der stetigen mässigen Erregung seines motorischen Nerven, welche nach der Tonustheorie ununterbrochen von den Centralorganen ausgeht, eine Ursache immerwährender Thätigkeit, fortwährenden Contractionsbestrebens liegt, so wird diese Action sofort aufhören, sobald alle Nervenbahnen zwischen dem Muskel und dem Rückenmark unterbrochen sind. Nach Durchschneidung der motorischen Nerven wird die Contraction des Muskels, soweit sie vom Rückenmark abhängt, sofort

1) Bereits ausführlicher veröffentlicht in *Pflüger*'s Archiv Bd. XXI S. 226.

2) Die ausführl. Literaturangaben der früheren Zeit, siehe bei *Heidenhain*, Physiolog. Studien. Berlin 1856.

nachlassen, und eine Muskelverlängerung entstehen. *Heidenhain* belastete daher den Muskel, welcher durch seinen Nerven mit dem lebenden Frosch in Verbindung stand und fand, dass die Durchschneidung der Nerven ohne jeden Einfluss auf die Muskellänge blieb. Diese Versuche führten ihn zu dem Schlusse, dass „die Hypothese des Muskeltonus eine unbegründete ist, und dass die animalen Muskeln keinen vom Nervensystem abhängigen Tonus besitzen." Frösche und Warmblüter gaben dieselben negativen Ergebnisse.

Aus der Versuchsbeschreibung sieht man, dass *Heidenhain* bei Kaltblütern stets eine Unterbindung der Aorta vorausschickte und mit relativ starken Gewichten den Froschmuskel belastete (5—10—20 g ohne das Gewicht der Wage, die wieder 5 g wog). Er experimentirte demnach an blutlosen, oder doch aus dem Blutkreislauf ausgeschalteten und ferner an verhältnissmässig schwer belasteten Muskeln, so dass man nicht sagen kann, seine Versuche wären für den normalen, gesunden Muskel vollständig beweiskräftig. Es kann z. B. auch gedacht werden, dass die verhältnissmässig lange Unterbrechung des Kreislaufs Schuld war, dass schon vor der Nervendurchschneidung die tonische Nervenerregung aufgehört hatte. Ebenso hätte auch die Grösse der Belastung an und für sich den Tonus gleich Null machen können, wie es neuerdings *Tschirjew* wirklich nachgewiesen hat, so dass also nur aus diesem Grunde bei einer gewissen Grösse der Belastung nach Durchschneidung der Nerven keine Längenveränderungen mehr eintreten. *Wundt*[1]), welcher an Fröschen mit ungestörter Blutdurchströmung und schwächer belasteten Muskeln Versuche anstellte, hat (im Widerspruche mit *Heidenhain*) in der That stets Längenveränderungen in den Muskeln nach der Nervendurchschneidung eintreten sehen, und zwar in den meisten Fällen eine Verlängerung, in selteneren eine Verkürzung des Muskels. Im Zusammenhang hiermit fand er weiter, dass nach der Nervendurchschneidung eine Elasticitäts-Abnahme eintritt; die Dehnbarkeit grösser, die elastische Verkürzung sehr beträchtlich vermindert wird und die bleibende Dehnung sich vergrössert; dass aber alle diese Veränderungen sehr rasch vorübergehen und sich bald wieder verlieren. Er sah ferner, dass Zuckungen den Muskel ähnlich wie Nervendurchschneidung beeinflussen: es trat hier

[1]) *Wundt*, die Lehre von der Muskelbewegung. Braunschw. 1858.

wie dort nachher bald eine Verkürzung, bald eine Verlängerung des Muskels ein.

In Folge dessen glaubt *Wundt*, dass diese kurzdauernden Längenveränderungen auf Elasticitätsänderungen in dem Muskel zurückzuführen seien, welche nach einer Zuckung oder nach Nervendurchschneidung, oder nach irgend welchem Reiz stattfinden, nicht aber auf Veränderungen in einem fraglichen Muskeltonus.

Um den Einfluss der Zuckungen auf die Formänderungen zu vernichten, hat *Wundt* dieselben Versuche an stark und lange Zeit auf electrischem Wege tetanisirten Muskeln wiederholt und gefunden, dass bei solchen ermüdeten Muskeln, welche auf Nervendurchschneidung mit keiner Zuckung mehr antworteten, auch keine Formänderung eintrat und die Muskellänge unverändert blieb.

Aus dieser ganzen Versuchsreihe schliesst *Wundt*, dass „die Trennung der Nerven an und für sich von keinem Einfluss ist auf die mechanischen Eigenschaften des Muskels", mit andern Worten also: es kommt *Wundt* ebenso, wie *Heidenhain*, zu dem Schlusse, dass es keinen von den Nervencentren abhängigen Muskeltonus gibt.

Mir scheinen auch die *Wundt*'schen Versuche keine vollständige Beweiskraft gegen die Annahme eines centralen Muskeltonus zu haben. Durch die Tetanisirung und die dadurch bedingte starke Ermüdung konnte ja, wie die Erregbarkeit, so auch ein etwa vorher bestehender Tonus vernichtet worden sein.

Brondgeest und *Cyon* hatten die von ihnen nach Nervendurchschneidung beobachtete Muskelverlängerung für einen Beweis der Existenz eines Muskeltonus, *Cyon* für den eines reflectorischen Muskeltonus, da er eine Verlängerung des Froschmuskels nach der Durchschneidung der hinteren Wurzel beobachtet hat. Neuerdings hat *Tschirjew* folgende, an Warmblütern (Kaninchen) angestellte Versuche als einen Beweis für die Existenz eines Muskeltonus mitgetheilt. Er fand nämlich, dass nach Durchschneidung des Nerven eines belasteten Muskels eine Verlängerung desselben eintritt, deren Grösse sichtlich von der Belastung des Muskels abhing, und je nach der Belastung verschieden war. Zuerst wird die Verlängerung mit der Vergrösserung der Belastung auch grösser; dann aber nimmt sie ab, so dass bei einer gewissen Grösse der Belastung die Nervendurchschneidung entweder zu keiner Muskelverlängerung führt, oder

nur zu einer ganz unbedeutenden. *Tschirjew* schliesst daraus, dass die quergestreiften Muskeln des lebenden Organismus immer bei einer gewissen Spannung in tonische Contraction verfallen.

Wie man aus Obigem ersieht, ist die Frage vom Muskeltonus noch keineswegs abgeschlossen, so dass es mir unbedingt nöthig schien, durch eigene Versuche Stellung zu nehmen. In Folgendem theile ich meine Versuchsanordnungen und -ergebnisse mit und hoffe durch dieselben die Lehre vom Muskeltonus und der Muskelelasticität nicht nur durch Verbesserung der älteren Untersuchungsmethoden, sondern auch durch Betreten neuer Wege einer endgültigen Lösung entgegengeführt zu haben.

Versuchs-Verfahren.

Mein Versuchs-Verfahren war anfangs fast dasselbe, wie es *Wundt* eingeschlagen hat. Nach einer sorgfältigen Präparirung der Froschmuskeln (m. adductor magnus und semimembranosus) unter Schonung der Gefässe und der in dem oberen Drittel des Muskels eintretenden Nerven, wurde der Frosch auf einem *Tiegel*'schen Froschbrett [1]) aufgespannt und die frei hängende Sehne an der Wage befestigt. Die Wage war, der grösseren Leichtigkeit wegen, aus Aluminium gemacht, genau wie die von *Wundt* construirt, und wog, nach Eintauchung der Feder in Oel nur 1,2 g. Dicht vor der in Millimeter getheilten Scala der Wage hing ich auf einem anderen Halter einen durchsichtigen Norius auf, mittelst dessen ich mit grosser Genauigkeit 0,1 mm mit einem Fernrohre abschätzen konnte. Es war auch nicht unmöglich, nach einer gewissen Uebung 0,05 mm abzulesen. Mein Verfahren bot mir die Möglichkeit dar, mit ziemlicher Schärfe die Längenänderungen des Muskels zu beobachten; trotzdem schien mir später eine noch grössere Genauigkeit wünschenswerth, wesshalb ich mir folgenden anderen Apparat zu diesem Zwecke construirte: Ein langer Hebel (30 cm) ruhte auf einer Axe, welche fast keine Reibung verursachte. Der kürzere Arm des Hebels wurde durch ein Schraubengewicht versorgt, so dass man mittelst desselben den ganzen Hebel in's Gleichgewicht bringen konnte; an dem anderen grösseren Hebelarm war ein Läufer angebracht,

---

1) *E. Tiegel.* Ueber den Einfluss einiger willkürlicher Veränderungen auf die Zuckungshöhe des unter maximal gereizten Muskels.

Berichte der mathematisch-physik. Classe der Kgl. Sächs. Gesellschaft der Wissenschaften. 1875.

dessen obere Seite mit dem Muskel in Verbindung war, während die untere die Gewichte trug. Da ich den Läufer auf dem Hebelarm so stellte, dass der Abstand der Muskelbefestigung von der Axe zu der Länge des Hebels wie 1 : 10 sich verhielt, so konnte man schon mit blossem Auge, mittelst der am Ende des grossen Hebelarmes, welcher in eine feine Glasspitze endete, angebrachten Scala (deren Radius der Länge des Hebelarmes entsprach), eine Ausdehnung oder Verkürzung des Muskels von 0,1 mm wahrnehmen, die an der Scala einem Ausschlag der Hebelspitze von 1,0 mm entsprachen. Mittelst des Fernrohrs konnte man aber an der Scala einen Ausschlag von 0,1 mm unterscheiden, also eine Längenveränderung des Muskels um 0,1 mm. Zur Entlastung des Muskels war noch ein Arretiv angebracht, mittelst dessen man den Hebel in jeder Lage leicht fixiren konnte. Der Apparat wurde in der optischen Anstalt des Herrn *E. Hartmann* zu Würzburg in der vortrefflichsten Weise angefertigt.

Wie man ersieht, habe ich mittelst meines Apparates folgende Vortheile erzielt:

1. Da der Apparat selbst den Muskel nicht belastete, so konnte man schon mit möglichst kleinen Gewichten den Muskel belasten;

2. Die Entlastung des Muskels konnte nach Belieben mittelst des Arretivs ausgeführt werden, ohne jede Verschiebung desselben.

3. war es möglich, auch die Längenänderungen von 0,01 mm ganz genau mit dem Fernrohr abzuschätzen. Desshalb wurden auch alle hier angeführten Beobachtungen von mir mit diesem Apparate angestellt.

Zunächst suchte ich die *Längenveränderungen an normalen, blutdurchströmten und mit dem Rückenmark verbundenen, durch kleine Gewichte belasteten und auf obige Weise präparirten Frosch-Muskeln* zu prüfen. Es ergab sich, dass auch bei sehr kleiner Belastung wie 2,0 g eine fortwährende Ausdehnung stattfindet. Noch kleinere Gewichte, als 2,0 g sind nicht brauchbar, weil die Anspannung des Muskels zu gering wird. In den ersten Minuten sind die Längeveränderungen sogar sehr bedeutend und unregelmässig, d. h. bald bemerkt man eine Verlängerung, bald eine Verkürzung, bald wieder eine Verlängerung u. s. w. Nach einigen (10—20) Minuten aber werden die Veränderungen viel geringer und constant; man bemerkt von da an nur eine fortwährende Aus-

dehnung des Muskels. Desshalb habe ich mir zur Regel gemacht, den Nullpunkt erst eine bestimmte Zeit nach der Belastung zu bestimmen; im Durchschnitte 15′—20′ später und von da an erst meine Versuche zu beginnen. Diese in dem zweiten Stadium fortdauernde Ausdehnung des Muskels bleibt immer unbedeutend (gewöhnlich nur 0,02—0,05 mm bei Belastung von 2,0 g), zuweilen bemerkt man sogar mehrere Minuten lang absolut keine Längeveränderungen. Nach mehreren Minuten beginnt, als drittes Stadium, eine Verkürzung des Muskels, welche zuerst nur ganz unbedeutend ist, dann aber immer grösser wird, eine Folge des eintretenden Absterbens des Muskels. Je nach den individuellen Verhältnissen tritt letzteres Stadium früher oder später ein, jedenfalls erst nach mehreren Stunden.

Grössere Belastungen rufen keinen qualitativen Unterschied in den Längeänderungen hervor, wohl aber einen quantitativen. Die Ausdehnung nimmt längere Zeit zu und wird grösser, als nach kleinen Gewichten.

Nachdem viele Versuche das übereinstimmende Ergebniss gehabt hatten, dass die Muskelausdehnungen nach kleiner Belastung gering und eine Zeit lang sogar verschwindend klein sind, dass *also eine feste Regel besteht*, so unternahm ich eine Reihe von Versuchen, die mich zur Lösung der Frage, ob ein Muskeltonus vorhanden ist oder nicht, führen sollten. Unter einem Muskel in tonischer Spannung will ich mit *Heidenhain* einen normalen Muskel verstehen, welcher weder in einer Zuckungsverkürzung noch in schlaffem Zustande, wohl aber in einer gewissen Art von fortwährendem Zusammenziehungsbestreben sich befindet, welches durch eine stetige, mässige Erregung seiner motorischen Nerven bedingt ist. Ob ein solcher vom Nervencentrum ausgehender Einfluss besteht, wie er zu Stande kommt, was ihn bedingt, ob diese fortwährende Erregung ein centraler oder reflectorischer Akt ist, sollten meine Versuche mir klar machen.

Ich wiederholte die Versuche von *Wundt*, um die Formänderungen in den Muskeln, welche in Folge von Zuckungen entstehen, näher kennen zu lernen. Ich reizte den Nerv, oder den Muskel direkt mit verschiedenen Stromstärken und beobachtete, wie *Wundt*, nach jeder abgelaufenen Zuckung eine nicht lang dauernde Verlängerung des Muskels und nur in einzelnen Fällen, nach Reizungen mit starken Strömen, eine Verkürzung.

Diese Formänderung dauerte nie lange an; gewöhnlich schon nach 8—12 Minuten kam der Muskel auf seine frühere Länge zurück.

Ich suchte dann diese Formänderungen, welche nach Zuckungen, mit denen, welche nach Nervendurchschneidung zu Stande kommen, zu vergleichen. Aus einer Reihe von Versuchen ergaben sich zwischen beiden Formänderungen grössere Unterschiede, nämlich:

Die Verlängerung des Muskels nach Zuckungen ist stets gering und kurz dauernd, die nach der Durchschneidung der Nerven (N. ischiadicus oben im Becken) entstandene dagegen zwei, dreimal grösser und bleibt während der ganzen Zeit des Versuchs. Der Muskel, dessen Nerv durchschnitten ist, kommt nicht mehr zu seiner früheren Form zurück, wie der Muskel, welcher durch den Nerv mit dem Rückenmark in Verbindung steht.

Bereits aus diesen Versuchen kann man kaum einen anderen Schluss ziehen, als den, dass die bleibende Muskelverlängerung nach der Durchschneiduug des N. ischiadicus durch das Aufhören eines Tonus bedingt sein müsse, 1) weil die Längeveränderungen, welche nach abgelaufener Zuckung entstehen, nicht denen entsprechen, welche nach Nervendurchschneidung eintreten und weil damit von vorneherein die von *Wundt* nach Zuckungen beobachtete Elasticitäts-Abnahme ausgeschlossen ist. 2) Wenn die tonische Spannung der Muskeln vom Nervensystem abhängig ist, so muss eben die Trennung vom Rückenmark eine fortdauernde Verlängerung des Muskels hervorrufen, was nach meinen obigen Beobachtungen wirklich der Fall ist.

Ich suchte mich noch auf einem anderen Wege, der mir von Herrn Professor *Rossbach* vorgeschlagen wurde, von dieser Thatsache zu vergewissern, indem ich Curare und Morphium anwendete.

Wenn ein Muskeltonus existirt und vom Nervensystem abhängt, so kann man denselben nicht blos durch Nervendurchschneidung aufheben, sondern auch dadurch, dass man die Enden der motorischen Nerven lähmt, es müsste dann auch in diesem Falle eine Muskelverlängerung entstehen, mit anderen Worten: es müsste ebenfalls der Tonus erlöschen. Und in der That ruft Curare eine solche Verlängerung hervor. Ich vergiftete die Frösche durch 6 Tropfen 1% Curare-Lösung, und sah eine Zeit lang nach

der Vergiftung (10—20′) eine beträchtliche Muskelverlängerung eintreten, genau wie in den obigen Versuchen nach Durchschneidung der Nerven bei curaresirten Fröschen ohne jeden weiteren Einfluss auf die Länge des Muskels.

Es wäre nur möglich, dass diese nach Curare entstehende Muskelverlängerung nicht von einer Aufhebung des Tonus, in Folge der Lähmung der notorischen Nervenendigungen einträte, sondern etwa von einer Veränderung der Muskelsubstanz durch Curare selbst. Man könnte vielleicht annehmen, dass Curare einen direkten Einfluss auf die Elasticität des Muskels ausübt, und dieselbe so stark vermindert, dass eine, dieser Verminderung entsprechende Verlängerung entsteht. Jedoch ist uns bis jetzt eine Wirkung des Curare auf die Muskelsubstanz selbst vollkommen unbekannt. Und wenn eine solche stattfindet, so müsste je nach der Grösse der Curare-Gabe auch eine entsprechende stärkere Verlängerung eintreten.

Eine grössere Gabe oder eine mehrere Male wiederholte kleine müsste eine grössere oder eine immer mehr zunehmende Verlängerung bewirken. Zweitens müsste dieselbe auch entstehen bei Fröschen, denen man den N. ischiadicus vorher durchschnitten hat und welche man dann vergiftete. Alle diese Möglichkeiten habe ich experimentell geprüft und mich überzeugt, dass sie nicht vorhanden sind. Die wiederholten Curaregaben rufen keine neue Verlängerung hervor. Auch bleibt Curare ohne Einfluss auf die Verlängerung eines bereits vom Nerven getrennten Muskels.

Damit halte ich für festgestellt, *dass ein Tonus beim belasteten Muskel vorhanden ist, sowie dass er vom Nervensystem abhängt.*

Es bleibt noch zu entscheiden, auf welchem Wege der Tonus entsteht, ob es ein rein centraler oder ein reflectorischer Akt sei. *Cyon* und *Tschirjew* sind, wie bereits erwähnt, der letzteren Meinung. Wenn der Tonus auf reflectorischem Wege entsteht, so muss die Lähmung der centripetalen Nervenfasern denselben Einfluss wie die Lähmung der motorischen haben. Aus meinen Versuchen ergab sich in der That, dass bei mit dem Rückenmark zusammenhängenden normal durchbluteten Muskeln, je nachdem die Sensibilität herabgesetzt, gelähmt oder gesteigert wird, sich auch die Muskellänge ändert. Morphium ruft, wie Curare eine Muskelverlängerung hervor. Auch ist es mir gelungen (obschon nur in seltenen Fällen). bei Morphium-Vergiftungen zuerst eine

Verkürzung (Stadium der reflexerhöhenden Wirkung des Morphium) und erst dann nachfolgende Muskelverlängerung zu constatiren.

In anderen Versuchen, die ich bereits vorher im Würzburger pharmakologischen Institut gemacht hatte, hatte ich die Erfahrung gemacht, das Cocaïn bei Fröschen die Reflexerregbarkeit und die sensiblen Nerven lähmt schon in Gaben, bei welchen die motorischen Nerven intact bleiben. Ich habe desshalb einige Versuche mit Cocaïn zur Prüfung des Muskeltonus gemacht. Es ergab sich, dass nach Cocaïn-Vergiftung ebenso wie nach Morphium eine bedeutende Muskelverlängerung eintritt.

Nach *Tschirjew* hängt die Grösse der Verlängerung sichtlich von der Belastuug des Muskels ab, so dass grössere Belastungen grössere Verlängerungen hervorrufen; ferner führt nach demselben bei gewissen starken Belastungen die Nervendurchschneidung zu keiner, oder fast keiner Muskelverlängerung. Daraus schliesst *Tschirjew*, dass die Spannung des Muskels ein Reizmoment für den Tonus sei, und dass der letztere nur bei gewisser Spannung des Muskels vorkommt. Diese Ansicht hat viel für sich.

Die nach Zuckungen folgenden kurzdauernden Ausdehnungen würden, meiner Meinung nach, ihre Erklärung auf folgende Weise finden. Die sich in dem Muskel während der Reizung entwickelnde Kraft überwiegt den Einfluss der kleinen Belastung und macht sie gleich Null: die Reizung der die tonische Erregung reflectorisch hervorrufenden Nerven ist also aufgehoben, der Muskel muss in Folge dessen sich verlängern; aber die Reizung selbst, welche jedenfalls relativ stark ist, setzt auch die Energie dieser Fasern herab, darum kommt der Muskel zu seiner früheren Länge nur nach einiger Zeit zurück, im Laufe welcher die centripetalen Fasern sich erholt haben und wieder auf die Reizung, welche die Belastung bedingt, reagiren können.

Aus diesen Veruchen folgt:

1. *Die lebendigen Extremitätenmuskeln befinden sich in einer tonischen Spannung.*

2. *Die tonische Spannung ist ein reflectorischer Act.*

3. *Sie wird aufgehoben durch Lähmung der motorischen (bezw. durch deren Durchschneidung) sowohl wie der sensiblen Nerven.*

B. Versuche über die Elasticität des Muskels.

Das Verfahren bei diesen Versuchen war vollkommen dasselbe, wie ich es zuletzt bei meinen Versuchen über Muskeltonus angewendet habe. Auch hier sind die ersten Längsänderungen des Muskels, die man unmittelbar nach der ersten Belastung bemerkt, nicht brauchbar, weil dieselben noch zu viele Schwankungen darbieten, wie ich im Abschnitt *A* auseinander gesetzt habe. Wie meine Beobachtungen weiter zeigten, sind die Grenzen der vollkommenen Elasticität des Muskels nur sehr eng; desswegen habe ich dieselbe kleineren Gewichten gegenüber geprüft, um die Ausdehnung des Muskels nicht über seine Elasticitätsgrenze hinauszutreiben. Vor jeder neuen Belastung habe ich mich dann immer noch einmal überzeugt, ob der Muskel seine normale Länge nicht verändert hat.

Eine Reihe von Versuchen an *normalen, mit Blut durchströmten Froschmuskeln* (Musc. adductor magnus und semimembranosus) *mit unverletzten Nerven* zeigten, dass die Muskelelasticität sehr unvollkommen ist. Schon nach kleinen Gewichten (2—4 g) entsteht eine bleibende Ausdehnung; allerdings ist dieselbe nur sehr gering, aber dennoch messbar. Grössere Gewichte haben auch eine bedeutendere elastische Nachwirkung zur Folge. Nur bei kleinen Belastungen bleibt die Elasticität relativ vollkommen, bei grösseren dagegen bleiben die Ausdehnungen den Belastungen nicht proportional und zwar vermindern sie sich im Verhältniss zur Gewichtszunahme sehr beträchtlich.

Tabelle I.

Belastung in g	2,0	4,0	8,0	10,0
Ausdehnung in mm	0,32	0,66	0,89	1,12
Belastung in g	2,0	4,0	8,0	10,0
Ausdehnung in mm	0,35	0,72	1,9	1,14
Belastung in g	2,0	4,0	8,0	10,0
Ausdehnung in mm	0,30	0,59	0,72	1,09

1. *Einfluss der Frequenz der Belastung.* Die Dauer der Versuche und die Frequenz der Belastungen bleiben nicht ohne Einfluss auf die Constanz der Elasticität. Je öfter und mit je grösseren Belastungen die Dehnungs-Versuche wiederholt werden, desto schneller tritt Unregelmässigkeit in der Grösse der Ausdehnung und der elastischen Verkürzungen ein. Auch ist die bleibende Verlängerung des Muskels viel beträchtlicher nach öfteren Belastungen, als nach Belastungen von derselben Grösse, welche nicht so schnell aufeinander folgen.

Tabelle II.

Z bezeichnet die Zeit seit Beginn des Versuches; *L* die Verlängerung nach der Belastung; *D* die bleibende Dehnung. Die constante Belastung bei allen drei Versuchen war 2,0; dann kamen als weitere Belastung für den Muskel

in No. 1 . . . . 2,0 g
in No. 2 . . . . 5,0 g
in No. 3 . . . . 10,0 g

Z.	1.		2.		3.	
	L.	*D.*	*L.*	*D.*	*L.*	*D.*
10′	0,31	0	0,73	0,02	1,14	0,08
15′	0,31	0,01	0,72	0,02	1,15	0,09
20′	0,32	0,01	0,72	0.03	1,15	0,09
25′	0,31	0,02	0,74	0,05	1,17	0,11
30′	0,31	0,02	0,73	0,05	1,19	0,14
35′	0,33	0,02	0,73	0,05	1,20	0,16
40′	0,32	0,03	0,72	0,06	1,17	0,17
45′	0,32	0,05	0,70	0,08	1,19	0,21
50′	0,32	0,05	0,70	0,10	1,17	0,27
55′	0,33	0,07	0,74	0,10	1,15	0,33
60′	0,30	0,07	0,70	0,15	1,29	0,37
65′	0,31	0,08	0,69	0,17	1,05	0,38
70′	0,30	0,08	0,80	0,13	1,18	0,38
75′	0,30	0,08	0,68	0,17	1,20	0,40
80′	0,30	0,07	0,78	0,18	1,08	0,50
85′	0,32	0,08	0,65	0,19	1,30	0,52
90′	0,29	0,10	0,68	0,20	1,02	0,62
95′	0,29	0,08	0,60	0,22	0,99	0,66
100′	0,29	0,10	6,52	0,25	0,97	0,69
110′	0,27	0,12	0,55	0,25	1,04	0,69

2. *Der Einfluss der Zeit* wird viel ausgesprochener bei Belastungen mit grösseren Gewichten, wie mit kleineren.

Tabelle III.

Zeit	B. 2	B. 4	D.
0′	0,34	0,69	0
20′	0,35	0,69	0,02
40′	0,35	0,70	0,03
60′	0,35	0,72	0,05
100′	0,37	0,75	0,10
160′	0,37	0,80	0,09
220′	0,35	0,75	0,12
280′	0,33	0,70	0,16
340′	0,33	0,70	0,20
400′	0,31	0,70	0,23
500′	0,29	0,67	0,25
600′	0,27	0.58	0,48

Tabelle IV.

Zeit	B. 5	B. 10	D.
0′	0,80	1,55	0,20
20′	0,78	1,50	0,20
40′	0,79	1,60	0,25
100′	0,84	1,70	0,40
200′	0,75	1,65	0,43
300′	0,70	1,59	0,62
400′	0,65	1,50	0.60
500′	0,60	1,40	0,68
600′	0,58	1,32	0,73

B. 2 Zeit der Ausdehnung nach Belastung mit 2,0 g
B. 4 „ „ „ „ „ „ 4,0 g
B. 5 „ „ „ „ „ „ 5,0 g
B. 10 „ „ „ „ „ „ 10,0 g
D. Die bleibende Dehnung.

Die constante Belastung bei beiden Beobachtungen war 2,0 g. Vor Abtrocknen werden die Muskeln sorgfältig behütet durch öftere Benetzung mit 0,6% Kochsalzlösung.

Aus diesen Tabellen geht hervor, dass sich die Elasticität bei denselben Bedingungen im Laufe der Zeit zuerst vermindert und dann fortwährend steigert. Die elastische Nachwirkung wird immer grösser, es nimmt also auch die Vollkommenheit der Elasticität ab, und zwar bei grösseren Belastungen viel schneller und bedeutender als bei kleineren. *Bei kleineren Belastungen ist sie Stunden lang fast unverändert. Aus diesem Grunde habe ich auch alle folgenden Beobachtungen nur mit kleinen Belastungen angestellt.*

3. *Einfluss der Blutdurchströmung.* Nachdem ich die Elasticität von normalen mit Blut durchströmten Muskeln geprüft hatte, unterband ich die eine art. iliaca communis, und setzte die Dehnungs-Versuche mit demselben Gewichte fort. Es ergab sich, dass die Unterbindung der Arterien nicht ohne Einfluss bleibt und zwar treten die Elasticitäts-Veränderungen sehr bald nach der Unterbindung ein. In erster Linie sieht man eine Ab-

nahme der Elasticität, dann eine immer zunehmende Steigerung derselben. Auch verlängert sich im ersten Stadium der Muskel, während zuletzt eine allmälige Verkürzung eintritt.

Wenn man die Unterbindung der Arterien an Fröschen mit durchschnittenem N. ischiadicus unternimmt, so tritt das erste Stadium (Elasticitäts-Abnahme und Verlängerung des Muskels) nicht ein, sondern nur eine Steigerung der Elasticität und allmälige Verkürzung des Muskels.

Dieser Unterschied ist dem Einfluss der Unterbindung der Arterien bei Fröschen, je nachdem die Muskelnerven durchschnitten oder unverletzt sind, lässt vermuthen, dass in letzterem Falle der erste Effect der Unterbindung, d. h. die Abnahme der Elasticität und Verlängerung des Muskels durch Verminderung des Muskeltonus bedingt ist, in Folge der Herabsetzung der Nervenerregbarkeit bei Blutmangel. Es beginnt aber auch der Muskel allmälich abzusterben, wodurch das Erlöschen des Tonus zuerst compensirt und später übercompensirt wird. Daraus kann man sich die unbedeutende Verlängerung des blutleer gemachten Muskels nach Anhängen der Gewichte erklären; wie die vorhergehenden Versuche lehren, (siehe über den Muskeltonus), hätte die Verlängerung bei gänzlichem Erlöschen des Muskeltonus viel grösser sein müssen.

4. *Der Einfluss des Nervensystems* auf die Muskelelasticität scheint nicht ganz gering zu sein. Es tritt immer nach Abtrennung des Muskels von dem Nerven eine Abnahme der Elasticität ein, deren Grösse von der Individualität des untersuchten Thieres in bedeutendem Maasse abhängig ist. Auch wird die Elasticität weniger vollkommen wie vor der Abtrennung vom Rückenmark. Die bleibenden Ausdehnungen werden sichtbar grösser. Bei Fröschen, welche in erregbarem Zustande sind, werden alle diese Elasticitäts-Veränderungen sichtbarer.

Acute und chronische Wismuthvergiftung.[1]

Von

L. FEDER-MEYER.

Die nicht unbedeutende therapeutische und technische Verwendung der Wismuthsalze erfordert eine viel gründlichere Kenntniss von der Wirkung derselben auf den thierischen Organismus, als wir sie bis jetzt besitzen. Nach den Untersuchungen *Orfila*'s sollen alle Wismuthpräparate, welche Sauerstoff enthalten, sehr giftige Eigenschaften haben, und gleichviel ob man sie in die Venen spritzt, oder direct in den Magen einbringt, im Stande sein, den Tod in kurzer Zeit hervorzurufen.

Orfila hat Versuche an Hunden ausgeführt, welche folgendes ergaben: An einem gesunden Hunde, dem er in die Jugularvene eine Lösung von salpetersaurem krystallisirtem Wismuth einspritzte, vermochte er erst nach einigen Stunden Vergiftungserscheinungen wahrzunehmen. Der Hund machte Brechbewegungen, heulte kläglich, seine Glieder, namentlich die hinteren, befanden sich in einem deutlichen convulsivischen Zittern, der Herzschlag war sehr stark, man konnte ihn noch in grosser Entfernung wahrnehmen, dabei zeigte er grosse Frequenz, die Respiration war beschleunigt und beengt, das Athmen sehr tief, das Thier war sehr abgemattet, wenig empfindlich für äussere Eindrücke, und verhielt sich ganz ruhig, eine seitliche Lage einnehmend. Bald war es dem Sterben nahe, die Convulsionen nahmen an Intensität zu, die Respiration wurde beengter, ein allgemeiner Tremor gesellte sich noch zu diesen Symptomen, und

---

[1]) Bereits in ausführlicherer Weise als Dissertation (Würzburg 1879) veröffentlicht.

unter diesen Erscheinungen verendete das Thier ungefähr 20 Stunden nach der Vergiftung.

Die Section ergab: „Lufthaltiges Lungengewebe von dunkler Farbe, knisternd in fast allen seinen Parthien, Verdichtungen im rechten Oberlappen, in ihrer Structur der Milz ähnlich und nicht knisternd. Der Magen und die Eingeweide hatten keine merkliche Veränderung erlitten.

Solche Beobachtungen hat *Orfila* mehrere an Hunden angestellt und er glaubt aus seinen Versuchen schliessen zu sollen, dass der salpetersaure Wismuth hauptsächlich auf das Nervensystem wirkt, indem es dasselbe rasch und vollständig lähmt und dadurch den Tod hervorruft.

Es kann jedenfalls nach den Untersuchungen von *Orfila* keinem Zweifel unterliegen, dass die Wismuthsalze stark giftige Erscheinungen hervorrufen. Bis jetzt fehlen aber, soweit bekannt, die näheren Kenntnisse über die physiologischen Wirkungen dieser Salze fast vollständig, wenigstens blieben alle meine Bemühungen, solche physiologischen Beobachtungen in der Literatur aufzufinden, ohne Erfolg. Die Werke von *H. Köhler*, *F. W. Heudland*, *J. J. Plenk*, *Trousseau et Pidaux*, *L. Hermann*, *Moneret*, *Cloquet* berücksichtigen alle nur die therapeutische Anwendung des Wismuths. Dieser Umstand, sowie noch die specielle Anregung des Herrn Professor *Rossbach* gab mir die Veranlassung, eine Reihe von Beobachtungen über die acuten und chronischen Erscheinungen der Wismuthvergiftungen an Warmblütern (Kaninchen, Katzen) anzustellen.

Alle Kaninchen, die ich zu diesem Zwecke gewählt habe, waren möglichst von demselben Gewichte, und von demselben Wurfe. Jedes Experiment erforderte 2 Thiere, an deren einem die Vergiftungen ausgeführt wurden; während das zweite normale zum Vergleiche diente. Die Thiere befanden sich getrennt, bekamen die gleiche Quantität Futter und wurden immer zu gleicher Zeit gewogen, ebenso die Temperatur gemessen etc. Die Vergiftungen sind mit einem löslichen Wismuthsalze (Bismutum citricum ammonicatum) ausgeführt worden. Diese Wismuthlösung wurde den Thieren subcutan oder direct in den Magen per Sonde eingeführt. Für acute Vergiftungen habe ich eine Lösung des betreffenden Salzes von 0,02 g auf 1,0 g Wasser, für chronische — eine solche von 0,1 g auf 35,0 g Wasser angewendet.

Versuche dieser Art habe ich eine ganze Reihe (18) angestellt, deren Resultate so übereinstimmend sind, dass ich ein Recht zu haben glaubte, mich nur auf eine kleine Anzahl derselben zu beschränken.

A. Acute Wismuthvergiftungen.

Acute Vergiftungen wurden an mehreren Kaninchen ausgeführt, und es gelang bei einigen schon mit einer subcutanen Injection von 0,008 g im Verlaufe von 30 Minuten den Tod hervorzurufen, so dass man annähernd berechnen konnte, dass die lethale Gabe auf 1 Kilo Gewicht des betreffenden Thieres sich zwischen 0,006—0,009 g befindet.

Die Vergiftungserscheinungen boten bei allen Versuchsobjecten folgendes Bild dar: nach einer subcutanen Injection von 0,002 g der erwähnten Lösung zeigten die Thiere schon nach wenigen Minuten grosse Unruhe und Angst, beschleunigtes Athmen, erhöhten Puls, dabei trat heftige Diarrhoe auf. Diese leichten Vergiftungserscheinungen dauerten etwa 2 Stunden an, bis die normalen Funktionen sich wieder einstellten. Erst nach Injection von 0,008 g traten augenblicklich auffallendere tonische Veränderungen im Verhalten der Thiere hervor. Sie bekamen heftiges Zittern am ganzen Körper, Trismus; das Athmen wurde oberflächlich und beschleunigt, der Puls erhöht, die Temperatur sank, Diarrhoe trat auf: die tactilen Reflexe wurden bedeutend herabgesetzt; auf starkes Kneipen erfolgte nicht die mindeste Reaction. Zu dieser Sensibilitätsstörung gesellten sich noch solche in der motorischen Sphäre. Krämpfe traten auf, welche am Kopfe unter dem bekannten Bilde des Opisthotonus beginnend, sich allmälig und in Intervallen über den ganzen Körper verbreiteten, ferner Coordinationsstörungen, welche die Thiere verhinderten, die intendirten Gehbewegungen richtig auszuführen. Dabei sank die Temperatur rapid (von 39,5° C auf 37,9), das Athmen wurde langsam und oberflächlich und unter solchen Erscheinungen gingen die Thiere rasch zu Grunde.

Die Section ergab in allen Fällen: Beim Eröffnen des Bauches, an der visceralen Seite des Peritoneums eine Masse von Blutgerinnsel (extravasirtes Blut); Leber, Milz, Nieren, Lungen — stark hyperämisch, das Herz mit Blut und Blutgerinnsel strotzend gefüllt, letztere auch in allen grossen Gefässen. Die Basilargefässe des Gehirns stark hyperämisch, Magen

voll Inhalt, von einer Schleimschichte, wie von einer Kapsel umzogen, saure Reaction des Magensaftes. Die Magenschleimhaut an einigen Stellen stark aufgelockert, ödematös, und zottig. Dickdarm mit sehr schwarzen Faeces von weicher Consistenz angefüllt. Die mikroskopische Untersuchung aller inneren Organe zeigte keine wahrnehmbare Veränderung an denselben.

Es ist demnach zu vermuthen, dass diese rasche lethale Wirkung des Wismuths auf eine nach Erregung eintretende Lähmung der Nervencentren zurückzuführen ist, indem das verlängerte Mark und das Rückenmark gleichzeitig afficirt zu sein scheinen, bedeutende Herabsetzung der Reflexe, der Athemzüge und der Herzschläge, dann allgemeine tonische und tetanische Krämpfe —; die manometrischen Versuche zeigten, dass das Wismuth eine rapide Herabsetzung der Herz- und Athemthätigkeit hervorruft, begleitet von einem starken Sinken des Blutdruckes.

B. Chronische Wismuthvergiftungen.

Zum Experiment dienten wiederum Warmblüter (Kaninchen). Die Vergiftungen wurden mit kleinen Dosen, wie 0,003 g begonnen und bis 0,02 g fortgesetzt. Die kleinen Gaben hatten gar keine Wirkung; die Thiere blieben im Verlaufe von längerer Zeit munter, hatten guten Appetit und nahmen an Körpergewicht zu. Stieg man aber mit der Dosis, so konnte man schon nach einigen Tagen leichte Vergiftungserscheinungen wahrnehmen. Zuerst fiel das Verhalten der Thiere auf, sie wurden unruhig, blieben keinen Augenblick auf demselben Platze sitzen, der Appetit war sonst gut, die Temperatur normal, nur an Körpergewicht verloren sie von Tag zu Tag. Stieg man mit der Dosis noch höher, so war nach einigen Tagen an den Thieren ein leichtes, oberflächliches Zittern wahrzunehmen, das am Kopfe am deutlichsten war, der Puls war beschleunigt, das Athmen ebenfalls, das Körpergewicht nahm noch schneller ab, die Temperatur sank rapid, der Appetit war gering. Diese Erscheinungen dauerten einige Tage an. Endlich trat Diarrhoe auf, der Appetit verringerte sich immer mehr, die Körpertemperatur sank, der Puls war sehr beschleunigt, das Athmen oberflächlich und langsam, die Thiere wurden sehr schwach, abgemattet, sie lagen da, wie betrunken, kei jedem Versuche, sich zu erheben, fielen sie um, die hinteren Extremitäten waren wie gelähmt, die Harnmenge sehr

gering, trüb, alkalisch reagirend und eiweisshaltig, auch konnte einige Male im Harn Zucker nachgewiesen werden. Unter solchen Erscheinungen und einigen leichten tetanischen Krämpfen gingen die Thiere zu Grunde. An mehreren wurde unmittelbar nach dem Tode die Section gemacht. Die Resultate waren fast übereinstimmend, an den meisten pathologisch veränderten Organen war das Resultat stets dasselbe und desshalb mögen hier nur einige derselben Platz finden.

Bei Herausnahme der Brusteingeweide zeigte sich das Herz sehr welk und schlüpfrig, atrophisch, von blasser Farbe, es enthielt eine sehr geringe Quantität flüssigen Blutes, die Herzmuskulatur hatte das Ansehen einer fettig degenerirten. Die Lungen waren lufthaltig, wenn auch an einigen Stellen ein wenig emphysematös. Die Leber war stark atropisch, anaemisch und von derber Consistenz. Die Milz stets verkleinert. Die Gallenblase voll Galle. Ein auffallendes makroskopisch pathologisches Bild boten der Magen und die Nieren dar. Schon an der Aussenfläche des Magens, gleich beim Eröffnen des Bauches war eine Verfärbung desselben wahrzunehmen. Bei der Herausnahme erwies er sich auch als sehr schlüpfrig und mit einem spärlichen dunkelgrauen Brei gefüllt. Der Magensaft reagirte in 2 Fällen neutral, in allen übrigen schwach sauer. Nach Abspülen mit Wasser sah man an der ganzen inneren Magenfläche eine intensiv schwarze Pigmentirung, die sich fast gleichmässig von der Cardia bis zum Pylorus ausbreitete, und die an der kleinen Curvatur viel stärker war, als an der grossen; diese Pigmentirung war in die Magenschleimhaut wie infiltrirt, so dass man dieselbe von der Schleimhaut nicht abziehen konnte, sie durchsetzte die Magenschleimhaut in ihrer ganzen Dicke; mehrere Male war auf der ganzen inneren Magenfläche eine weisse, ziemlich dicke (croupähnliche) Membran zu sehen, die sich von der Schleimhaut leicht abziehen liess, und unter welcher man dann erst diese intensiv schwache Pigmentirung wahrnehmen konnte; häufig waren sogar Ulcerationen wie an der Curvatura minor und am Pylorus zu sehen. Die Ulcerationen waren mit leicht zerreissbaren Membranen überzogen, welche unter dem Mikroscop nicht nur allein Eiterkörperchen zeigten, sondern auch eine spärliche Menge von spindelförmigen Zellen, die man mit grosser Wahrscheinlichkeit für Bindegewebe-Zellen halten konnte; die croupähnliche Membran selbst zeigte mikroscopisch eine Menge von weissen Blutzellen

und zerfallenen Epithelzellen der Magenschleimhaut. Die Pigmentirung verbreitete sich auf das Duodenum und auf den Dickdarm (resp. auf die Stellen derselben, wo eine grössere Peristaltik herrscht) nämlich an seinen Falten. Die Schleimhaut des Dünndarms war hyperämisch. Die Faeces des Dickdarms waren sehr schwarz und von weisser Consistenz. Die Nieren waren stark atrophisch, anämisch; auf den Durchschnitt zeigten sie eine auffallende Verfettung, besonders an der Corticalsubstanz; man konnte an ihnen häufig sogar eine weisse, abziehbare Membran, die sich auf das Nierenbecken und Kelche verbreitete, wahrnehmen. Die Harnblase war stets stark gefüllt, der Harn eiweisshaltig. Das Gehirn und das Rückenmark waren stark anämisch. Im Rückenmarke war die cerebrospinale Flüssigkeit bedeutend vermehrt.

Die mikroscopischen Untersuchungen aller dieser pathologisch veränderten Organe ergaben: geringe Verfettung der mm. papillares des Herzens, Fettdegeneration der Leber. An der Magenschleimhaut konnte man mit dem Mikroscop eine intensive Pigmentirung derselben wahrnehmen, die sich als der extravasirte verfärbte Blutfarbstoff erwies, wie die mikroscopischen Untersuchungen an mehreren anderen Präparaten ebenfalls bestätigten. Am Dünnund Dickdarm (resp. an den Falten des letzten, fand man unter dem Mikroscope die Gefässe stark hyperaemisch, auf den Durchschnitt der Nieren die Epithelien der Harnkanälchen fettig degenerirt und völlig zerfallen, so dass man die reinen Abgüsse der Harncylinder sehen konnte.

Die Asche einiger innern Organe, wie der Leber, des Magens und der Drüsen, ferner die der Faeces, des Harns und der Knochen zeigten bei qualitativer Analyse einen Wismuthgehalt.

Orfila [1]) hat bereits salpetersaures Wismuth direct in den Magen eingeführt und dadurch eine starke Entzündung der Magenschleimhaut hervorgerufen. Versuche dieser Art, die ich an Kaninchen mit demselben Präparate, welches bereits auch zur Injection angewendet worden war, anstellte, haben selbst in Gaben von 3,0—4,0 g keine lokale Affection der Magenschleimhaut bewirkt.

---

[1]) Allgem. Toxicolog. Bd. II. S. 70.

Zum Schlusse will ich bemerken, dass es mir sehr wahrscheinlich ist, dass Wismuthsalze eine directe Wirkung auf das Blut haben. Ich konnte nämlich bei meinen Untersuchungen stets eine bedeutende Abweichung vom Normalen in dem Aussehen der rothen Blutkörperchen constatiren. Dieselben zeigten stets eine feine Punktirung und sehr selten war ein unverändertes Blutkörperchen in dem ganzen Präparate wahrzunehmen. Man konnte auch eine Masse von solchen kleinen, einzelnen freiliegenden und durchaus unbeweglichen Pünktchen im Blutserum sehen. Es scheint mir, dass diese Pünktchen nichts anderes waren, als zerfallene rothe Blutkörperchen. Die Frage darüber steht noch offen.

Zum Schlusse danke ich Herrn Prof. *Rossbach* dafür, dass er mir sein Institut zur Anfertigung meiner Arbeit bereitwilligst zur Verfügung stellte, und Hrn. Dr. *v. Anrep* für die freundliche Mitwirkung während der ganzen Arbeit.

Einfluss von Giften und Arzneimitteln auf die Länge und Dehnbarkeit des quergestreiften Muskels.[1])

Von

M. J. ROSSBACH und B. von ANREP.

Bekanntlich leiden alle Untersuchungen über die Einwirkung von Giften und Arzneimitteln auf die Substanz des quergestreiften Muskels an der Schwierigkeit, die Wirkungen dieser Substanzen auf den nervösen Theil der Muskelfaser zu trennen von der Wirkung auf die contractile Substanz derselben. Ferner hat man bis jetzt nur die durch Gifte gesetzten functionellen Veränderungen des Nervenmuskelpräparates, die Veränderungen in der directen und indirecten Muskelerregbarkeit, in den Zuckungscurven und den Kraftäusserungen des Muskels einer eingehenden Prüfung unterworfen.

Es erschien uns daher von Interesse, zu sehen, ob man nicht auch von einer anderen Seite her einen Einblick in Veränderungen, welche die Substanz des und der ganze Muskelapparat durch Gifte und Arzneimittel erleidet, erlangen könne, und haben wir zunächst die Elasticität des Muskels zum Gegenstand einer eingehenden Arbeit gemacht. Nachdem der Eine von uns *(v. Anrep)* die Dehnung und Elasticität des normalen, vom Blut durchströmten Muskels in einer ganzen Versuchsreihe einer nochmaligen Prüfung unterworfen und dabei eine ganz feste Gesetzmässigkeit wie *Wundt* (die Differenzen möge man im Original nachsehen) gefunden hatte, war der Grund gelegt, auf dem wir weiter bauen konnten.

Wir theilen in Folgendem kurz die Hauptergebnisse unserer zahlreichen Versuche an Fröschen mit, denen wir die Gifte in

---

[1]) Pflüger's Archiv Bd. XXI. S. 240.

den allgemeinen Kreislauf gebracht hatten und deren noch mit dem Körper zusammenhängende und blutdurchströmte Muskeln an unserem Elasticitätsmesser auf die Veränderungen der Elasticität sehr scharf und genau geprüft werden konnten.

Alle Versuche waren an Mainfröschen (r. esculenta) angestellt. Da bei der Feinheit der Versuche dieselben oft unerklärliche Störungen zeigten, haben wir nur dann gewagt, eine beobachtete Veränderung auf das Gift zu beziehen, wenn wir eine grosse Versuchsreihe von vollkommen übereinstimmenden Ergebnissen bei demselben Gifte erhalten hatten.

Die von uns geprüften Mittel zeigten meistens eine bedeutende Einwirkung auf den Muskel, und riefen zunächst *Aenderungen in der Länge*, Verlängerung oder Verkürzung hervor. Wir hatten hiebei zu prüfen, ob diese Aenderungen etwa von Aufhebung oder Zunahme der tonischen Spannung oder von Zustandsänderungen in der Muskelfaser selbst herrührten; über ersteres entschied das Verhalten des vergifteten Muskels vor und nach Abtrennung eines Nerven; auf Zustandsänderungen der Muskelsubstanz konnten nur diejenigen Länge-Aenderungen bezogen werden, die auch nach Durchschneidung des Muskelnerven constant bestehen blieben.

Ferner zeigten sich *Veränderungen der Elasticität*, Verkleinerung und Vergrösserung derselben; hierüber entschied die verschiedene Dehnung, die der vergiftete und unvergiftete Muskel durch dieselben ziehenden Gewichte erlitt; endlich auch in der *Vollkommenheit der Elasticität*, über die wir durch Beobachtung der nach Abnahme der Gewichte mehr oder minder vollkommenen Verkürzung des Muskels auf seine ursprüngliche Länge Aufschluss erhielten.

1. *Curare.* Nach allgemeiner Vergiftung mit Curaregaben welche eben hinreichen, die motorischen Nervenendigungen vollkommen zu lähmen, zeigt sich, dass die Länge des Muskels zunimmt. Steigerung der Curaregaben führt in dieser Beziehung keine weitere Veränderung herbei.

Nach Durchschneidung des Nerven oder vollständiger Abtrennung des Rückenmarks, also nach Ausschaltung des Einflusses des Nervensystems, bleibt Curare ohne jede merkliche Wirkung auf die Länge des Muskels.

Dagegen zeigt sich, dass der mit dem Rückenmark zusammenhängende Muskel nach Curaresirung durch gleiche Gewichte stärker

gedehnt wird, nach Abhebung derselben sich weniger verkürzt als vor der Vergiftung, demnach scheinbar schwächer und unvollkommener elastisch wird; während der vom Rückenmark abgetrennte Muskel vor und nach Curaresirung in dieser Beziehung sich ganz gleich verhält. Demnach ist die nach Curare entstehende Verlängerung des Muskels nicht etwa auf eine directe Wirkung des Curare auf die Muskelsubstanz zurückzuführen, sondern nur auf das in Folge der motorischen Nervenlähmung bedingte Erlöschen des Muskeltonus. Auch die Elasticitätsänderungen nach Curare sind denen gleich, welche am normalen, mit Blut durchströmten Muskel nach Durchschneidung seines Nerven eintreten [1]), also ebenfalls nicht auf Curare und die Muskelfaser zu beziehen.

2. *Cocaïn.* Cocaïn hat genau dieselbe Wirkung auf die Länge und Elasticität des Muskels wie Curare; ohne jeden Einfluss auf die Muskelfaser selbst lässt es eine stärkere Dehnung des Muskels nur dadurch zu Stande kommen, dass es durch Lähmung der motorischen Nervenendigungen den Tonus vernichtet.

3. *Physostigmin.* Auf den normal durchblutenden und noch mit dem Rückenmark zusammenhängenden Muskel hat Physostigmin nur eine schwach verlängernde Wirkung; auf die Länge des aus seiner nervösen Verbindung mit dem Rückenmark gelösten, aber noch normal durchbluteten Muskels gar keine nachweisbare Wirkung mehr. Da das *Harnack*'sche Physostigmin das Rückenmark lähmt, demnach den Muskeltonus vernichtet, hatten wir von vorneherein vermuthet, es müsse sich dieser Verlust der tonischen Spannung in ersterem Falle durch denselben steilen Abfall der Curve auszeichnen, wie bei Curare und Cocaïn; wenn auch letztere Gifte den Tonus durch Lähmung der peripheren Nervenendigungen aufheben, so könnte diese Verschiedenheit doch keinen verschiedenen Endeffect auf den tonischen Bestand des Muskels ausüben. Wir sind desshalb gezwungen, anzunehmen, dass in der Muskelfaser selbst eine Steigerung der Elasticität eingetreten ist, die den Verlust der tonischen Spannung einigermassen aber nicht ganz aufwiegt. Und in der That zeigte sich in einigen Fällen, dass der physostigminisirte Muskel von den gleichen Gewichten weniger gedehnt wird, als der normale. Es

---

1) Vergl. *von Anrep*: Studien über Tonus und Elasticität der Muskeln. *Pflüger*'s Archiv, Bd. XXI. S. 236.

bleibt allerdings dann wieder unklar, warum sich diese Zunahme der Elasticität nicht bei allen Muskeln zeigt.

4. *Digitalin* bewirkt: a) *Verlängerung des Muskels*, die aber nicht von einer Aufhebung des Tonus abhängen kann, weil sie auch bei aus ihrer nervösen Verbindung ausgeschalteten Muskeln eintritt, die ferner nicht von einer etwaigen Vernichtung des Blutkreislaufs durch das Herzgift abzuleiten ist, da sie auch bei abgeschnittenem Nerv in gleicher Weise eintritt; denn nach der vorausgegangenen *Anrep*'schen Untersuchung tritt bei den aus der nervösen Verbindung ausgeschalteten Muskeln durch Abschneidung der Blutzufuhr keine Verlängerung mehr ein. Es bleibt sonach nichts übrig, als diese Verlängerung auf eine Zustandsänderung der Muskelfaser an und für sich zurückzuführen. b) *Verminderung der Dehnbarkeit;* die gleichen Gewichte dehnen nach Digitalinisirung den Muskel weniger, gleichgültig, ob er aus seiner nervösen Verbindung ausgeschaltet war oder nicht.

5. *Veratrin* verändert: 1) *Die Länge des blutdurchströmten Muskels;* gleichgültig, ob der Muskel noch mit dem Rückenmark zusammenhängt oder nicht; er wird zuerst bedeutend länger, später, im Durchschnitt 30′ nach Veratrineinspritzung wieder kürzer, manchmal kürzer, wie im vorhergehenden Normalzustande, 2) Sowohl im Stadium der Muskelverlängerung, wie in dem der Verkürzung, sowohl bei abgelöstem, wie bei in Verbindung mit dem Muskel stehenden Rückenmark *vergrössert sich die Dehnbarkeit und sinkt die Vollkommenheit der Elasticität des Muskels*; die Ausdehnungen der Muskeln bei gleichen Gewichten werden nach der Vergiftung immer grösser. Diese Elasticitätsabnahme dauert solange, bis der Muskel abzusterben beginnt.

6. *Kalium.* Die Wirkung der Kaliumsalze auf die Substanz des Muskels selbst ist eine hochgradige und, wie es scheint, auch eine verwickelte.

a) Gleichgültig, ob die Kaliumsalze auf den mit Blut durchströmten und mit dem Rückenmark nervös verbundenen, oder auf den mit Blut durchströmten, aber vom Rückenmark getrennten Muskel vom Blute aus wirken; oder ob sie auf den ausgeschnittenen Muskel nur eingepinselt werden: es tritt in der Regel eine bedeutende Verkürzung des Muskels ein, die allmälig in wenigen Minuten ihren Höhepunkt erreicht. Diese Verkürzung des Muskels steht in gar keiner Beziehung zu dessen Reizbarkeit. Die Verkürzung tritt noch ein bei vollständig erhaltener Reiz-

barkeit, bleibt bestehen, während die Reizbarkeit abnimmt und schliesslich ganz erlischt; z. B. bei 10—20 Minuten lang dauernder unmittelbarer Durchströmung des Muskels mit 1 % Kaliumlösung.

In seltenen Fällen fanden wir auf das Kalium statt der Verkürzung eine mehr oder minder beträchtliche Muskelverlängerung.

b) Sowohl der sich verkürzende, wie der sich allmälig verlängernde Muskel zeigt constant Steigerung der elastischen Eigenschaften, insofern er von gleichen Gewichten weniger gedehnt wird, als der normale Muskel; doch ist diese Elasticitätsabnahme bei verschiedenen Muskeln von höchst verschiedener Grösse.

7. *Natrium.* Die Natriumsalze in denselben Mengen und bei derselben Concentration, wie die Kaliumsalze bleiben ohne jeden nachweisbaren Einfluss auf die elastischen Eigenschaften des Muskels. Wenn man den Muskel mit einer Natriumlösung bepinselt, so tritt sogleich eine unbedeutende und kurz andauernde Verlängerung desselben ein; dieselbe ist aber nur abhängig von dem grösser werdenden Wassergehalt des Muskels und zeigt sich ebensogut nach Bepinseln mit destillirtem Wasser.

Schluss. Wir haben sonach eine höchst mannigfache Beeinflussung der Länge und der Dehnbarkeit der lebenden Muskel durch die angewendeten Substanzen gefunden, nämlich:

Erstens: Verlängerung ohne Elasticitätsänderungen bei Substanzen, die nur die Nerven lähmen (Curare, Cocaïn); wir dürfen diese Beobachtungen aber auch als einen weiteren Beweis auffassen, dass die genannten Gifte (Curare, Cocaïn) die Muskelsubstanz selbst intact lassen.

Zweitens: Verlängerung des Muskels mit Elasticitätssteigerung, ersteres durch Aufhebung des Muskeltonus, letzteres durch Einwirkung auf die contractile Substanz selbst (Physostigmin).

Drittens: Verlängerung des Muskels und Steigerung seiner Elasticität, beides nur durch Zustandsänderungen der contractilen Substanz selber (Digitalin).

Viertens: Zuerst Verlängerung. dann Verkürzung des Muskels; in beiden Längezuständen Herabsetzung der Grösse und Vollkommenheit der Elasticität; alles dieses nur durch Zustandsänderungen in der contractilen Zelle selbst (Veratrin).

Fünftens: Verkürzung des Muskels unter gleichzeitiger Elasticitäts-Steigerung (Kalium).

Sechstens: Vollständiges Intactbleiben des Muskels in seiner Länge und in seinen elastischen Eigenschaften (Natrium).

Es scheint demnach die Messung der Länge und der Elasticität des Muskels in der That das einfachste Mittel zu sein, um einen sicheren Aufschluss über die Einwirkung von Substanzen auf Nerv und Muskel zu bekommen.

Ueber die feinsten Giftproben.

Von

M. J. ROSSBACH.

Schon lange benützt selbst der Chemiker bei einigen alcaloidischen und glycosidischen Giften die äusserst intensive Reaction der Frösche, Mäuse und auch grösserer Warmblüter als physiologisches Reagens auf Giftgaben, die chemisch nur äusserst schwer oder gar nicht nachweisbar wären, sowie, um für die verschiedensten unreinen Mischungen, z. B. des Mageninhalts, vorläufig festzusetzen, ob sich wohl die betreffenden Gifte darin befänden. Diese Gifte sind: das *Strychnin*, das *Atropin* und die diesem nahestehenden *Hyoscyamin*, *Daturin*, ferner das *Veratrin*, das *Antiarin*, *Curarin*, *Muscarin*; endlich könnte man auch das *Digitoxin*, das giftigste Glycosid der Digitalisblätter u. a., in ähnlich kleinen Mengen durch physiologische Reaction nachweisen.

Von Strychnin tödten Frösche und Mäuse unter Tetanus	0,000005 g *(Falk jun.)*
Von Atropin bewirken bei Warmblütern und Menschen Pupillenerweiterung	0,0001 g *(Gräfe)*
	0,0000005 g *(Ruiter)*
Von Veratrin bewirken bei Fröschen Verlängerung der Muskelcurve	0,00005 g *(v. Bezold)*
Von Digitoxin bewirken bei Fröschen systolischen Herzstillstand . .	0,0001 g *(Schmiedeberg)*
Von Antiarin bewirken bei Fröschen systolischen Herzstillstand . .	0,00005 g *(Schmiedeberg)*

Von Curarin bewirken bei Fröschen Lähmung der motorischen Nervenendigungen . . . . 0,000005 g *(Preyer)*
Von Muscarin bewirken bei Fröschen diastolischen Herzstillstand . 0,0001 g *(Schmiedeberg)*.

Diese Gifte können sonach nicht nur in sehr kleinen Gaben, als aus dem Pflanzenreich stammend, erkannt, sondern durch die charakteristischen Reactionen auch sogleich von einander unterschieden werden. Anorganische Gifte mit solch intensiver Reaction des Thierkörpers auf kleinste Gaben gibt es nicht. So ausserordentlich fein diese physiologischen Giftproben auch sind, so dass man nicht mehr glauben sollte, noch feinere auffinden zu können, so ist mir doch eine Steigerung der Feinheit gelungen. Man braucht blos von obigen höheren Thieren zu den Infusorien herabzusteigen. Diese zeigen charakteristische Erscheinungen und sterben von noch kleineren Gaben alkaloidischer Mittel, nicht etwa deshalb, weil sie empfindlicher als die höheren Thiere wären, sondern nur, weil sie unendlich viel kleiner sind.

Die charakteristischen Erscheinungen bei Vergiftung der *Infusorien* durch *Alcaloide* sind bei verhältnissmässig starker Gabe, blitzschnelle Aufhebung ihres moleculären Zusammenhangs und vollständiges Zerfliessen in einen formlosen Detritus, in verhältnissmässig mittleren und kleinen Gaben Drehbewegungen, starke Aufquellung des ganzen Körpers, *sehr starke Dilatation und Lähmung ihrer contractilen Blase;* schliesslich ebenfalls Zerfliessen des ganzen Körpers.

Um einen Begriff von der unendlichen Kleinheit der hiezu nöthigen Gaben zu geben, genügen einige Beispiele aus meinen Beobachtungen.

Auf *Strychnin* tritt die hochgradige Erweiterung und Lähmung der contractilen Blase, die Aufquellung des Körpers und die Drehbewegungen der Infusorien noch ein bei einer Verdünnung von 1 : 15000. Nehmen wir sonach ein sehr kleines Tröpfchen jenes infusorienhaltigen Wassers von 0,01 g Gewicht, so beträgt die kleinste zur Hervorrufung der erwähnten Reaction nöthige Giftmenge 0,00000006 g (bei Fröschen 0,00005 g).

Beim *Veratrin* tritt die obengenannte Reaction noch ein bei Verdünnung von 1 : 8000, das macht auf ein Tröpfchen von 0,001 g Gewicht eine Veratrinmenge von 0,00000022.

Von dem viel schwächeren *Chinin* werden die Infusorien beeinflusst noch bei Verdünnung von 1 : 5000; das macht auf einen Tropfen Infusorienwasser von 0,001 g 0,0000002 g.

Atropin beeinflusst die Infusorien nur bei 1 : 1000; das macht für einen Tropfen von 0,001 g Schwere 0,000001 g.

Ich glaube daher, dass diese Methode zum Nachweis vielleicht der kleinsten, giftigen Alkaloidmengen eine Zukunft hat; Aetzalkalien, Säuren u. s. w. wirken schon bei Verdünnungen von 1:400—600, Salze bei 1:200—300 nicht mehr giftig ein, über die giftige Wirkung der Metallsalze habe ich noch nicht experimentirt.

Die Ausführung der Methode für Aerzte, Gerichtsärzte, gerichtliche Chemiker wäre eine ausserordentlich leichte. Infusorienwasser kann man sich jederzeit selbst herstellen, wenn man Wasser mit Brod und Fleisch einige Tage in einem warmen Zimmer aufstellt. Ein winziges Tröpfchen desselben wird ohne Deckgläschen mikroskopisch beobachtet; während der Beobachtung lässt man eine Spur der zu untersuchenden flüssigen Substanz, die gar nicht zu verdünnt sein darf, zufliessen. Die Veränderungen der Infusorien nach obigen Giften sind so characteristisch, dass sie nicht zu übersehen sind.

Betrüge z. B. die Menge des Mageninhaltes eines Vergifteten 1 Liter und wäre es nur 0,05 Strychnin, so würde ein Tropfen des ersteren 0,0000025 g Gift enthalten, eine Menge, die immer noch 40 Mal grösser ist, als wir sie zu unserer Reaction brauchen.

Ich habe die Qualität der Giftwirkung auf niedrige Organismen schon im Jahre 1871 veröffentlicht, als einen Theil meiner Studien über die rhythmischen Bewegungserscheinungen der einfachsten Organismen, allerdings ohne an die hier vorgebrachten Möglichkeit einer Nutzanwendung in der gerichtlichen Medicin zu denken. Ich verweise deshalb alle diejenigen, welche sich für die genaueren Details interessiren, auf jene Arbeit in den Verhandlungen der Würzburger physikalisch-medicinischen Gesellschaft, Neue Folge, Bd. II. 1872.

Ueber das Einheilen unter antiseptischen Cautelen und das Schicksal frischer und todter Gewebsstücke in serösen Höhlen.

Von
Dr. J. A. ROSENBERGER,
Privatdocent der Chirurgie in Würzburg.

(Ausführlich mitgetheilt in v. Langenbeck's Archiv Bd. XXV. Heft 4.)

Um über die Vorgänge beim Einheilen abgetrennter Gewebsstücke in den Körper Klarheit zu erlangen, stellte ich Versuche mit frischen und todten Gewebsstücken an, die ich in die Körper höhlen von Thieren brachte, von der Voraussetzung ausgehend, dass diese Gewebsstücke sich unter denselben Verhältnissen befänden, wie die Schnürstücke am Ovarialstiele u. s. w.

Die Versuche wurden zuerst mit lebenden Geweben begonnen, und zwar meist Muskel seltener Hautstücken, die nicht von dem Versuchsthiere, sondern immer von einem anderen, wie von einem gesunden Kaninchen genommen wurden, um an dem eigentlichen Versuchsthiere keine unnöthige Verwundung zu setzen. Die Fleischstücke wurden immer vom Oberschenkel unter Spray excidirt, nachdem die Haare abrasirt und die Haut mit einer fünfprocentigen Carbolsäurelösung gründlich desinficirt war. Die Excision des Stückes wurde unmittelbar vor der Einführung vorgenommen, nachdem das andere Versuchsthier schon aufgebunden und zur Operation vorbereitet war. Auf dem Wege vom Oberschenkel zur Bauchhöhle wurde das betreffende Stück unmittelbar hintereinander zuerst in eine fünfprocentige, dann in eine dreiprocentige warme Carbolsäurelösung getaucht.

Die todten Gewebsstücke, welche von einem gesunden, lebenden Kaninchen genommen wurden, hatten mehrere Wochen oder Monate in absolutem Alcohol gelegen und wurden vor dem Einführen auch noch einmal hintereinander in dieselben Carbolsäure-

lösungen wie die frischen Gewebsstücke getaucht. Die Grösse der Muskelstücke schwankte beim Kaninchen zwischen 1—5 Ccm., beim Hunde bis 30 Ccm. Die Hautstücke waren bis 6 Ctm. lang und 3 Ctm. breit, ausserdem wurden beim Hunde ganze Kaninchennieren, frische wie ältere eingelegt. Das Versuchsthier wurde, je nachdem das Stück durch die Linea alba oder durch das Petit'sche Dreieck in die Bauchhöhle oder auch bisweilen vom Rücken aus in die Brusthöhle geführt wurde, auf den Rücken oder Bauch aufgebunden, die Operationsstelle in weitem Umkreise abrasirt und mit fünfprocentiger Carbolsäurelösung gründlich desinficirt. Die Blutung wurde möglichst gestillt und die Operation, die immer in einem sehr warmen Zimmer ausgeführt wurde, möglichst rasch vollendet. Beim Einführen des Stückes war ich bestrebt, dasselbe soweit als möglich von der Wunde wegzubringen. Zum Nähen wurde carbolisirte Seide benutzt und das Peritoneum immer mitvernäht. Ueber die Wunde kam ein antiseptischer Verband. Zur Verstärkung wurde derselbe öfters noch mit einigen Gazebinden umhüllt, die in Wasserglas getaucht waren, und, um das Abstreifen unmöglich zu machen, wurden in das Macintoshstück zwei Oeffnungen für die Vorderfüsse geschnitten und der Verband an seinem vorderen und hinteren Rande mit carbolisirter Seide an die Haut angenäht. Von diesen Nähten konnte nie ein Nachtheil beobachtet werden. Ohne diesen Verband traten häufig Abscesse am Schnitte im Unterhautzellgewebe auf. Während der ganzen Operation war der Spray thätig und alle Instrumente, Schwämme, Hände u. s. w. genau wie bei Operationen am Menschen desinficirt.

Die Resultate sind sehr günstig zu nennen, denn von 40 Versuchen, worunter 27 an Kaninchen, 4 an Katzen und 9 an Hunden ausgeführt wurden, gingen nur 7 Kaninchen an Peritonitis zu Grunde. Von diesen 7 Fällen kommen 4 auf den Anfang, sodass man diesen Misserfolg auch noch der unzureichenden Uebung im Anlegen der Verbände bei den oft sehr unruhigen und widerspenstigen Thieren zuschreiben könnte, und in einem Falle wurde der Verband in der ersten Nacht vollständig abgestreift. Die übrigen Thiere überstanden die Operation, manche sogar wiederholt ohne Reaction, nur bei einigen wäre eine geringe Temperatursteigerung, Abgeschlagenheit und Diarrhoe in den ersten Tagen zu erwähnen. Die Heilung geschah in weitaus den meisten Fällen per primam int. ohne Eiterung der Stichkanäle.

Die Ergebnisse, die aus diesen Versuchen zunächst mit lebenden Gewebsstücken gezogen werden können, sind folgende:

Unter antiseptischen Cautelen können lebende Gewebsstücke in die serösen Höhlen von Thieren entweder ganz ohne oder nur mit äusserst geringer Reaction eingeheilt werden. Muskelstücke in der Grösse von 1—4 Ccm. können in *grösserer* Anzahl *gleichzeitig* eingeheilt werden; einzeln eingebracht, dürfen dieselben eine *relativ bedeutende* Grösse erreichen. So heilte z. B. bei einem kleinen Hunde ein *30 Ccm betragendes Kaninchenmuskelstück per prim. int.* in die Unterleibshöhle ein.

Nach einer entsprechenden Zeit sind diese Stücke spurlos verschwunden. So war bei einem grossen Hunde schon nach 28 Tagen von einer frischen Kaninchenniere und bei einer schwarzen Katze schon nach 19 Tagen von einem 4 Ccm grossen Kaninchenmuskelstücke in der Bauchhöhle keine Spur mehr vorhanden.

Die Gewebsstücke brauchen nicht von demselben Thiere, nicht einmal von derselben Thiergattung zu sein.

Verdauungsvorgänge finden nicht statt, wie ich mir ursprünglich vorstellte und welche Ansicht mich eigentlich zu dieser Arbeit veranlasste.

Ein derartig eingeheiltes Muskelstück macht, frisch untersucht, sowohl mit blossem Auge als mit dem Mikroskope den Eindruck eines lebenden Muskels und nach dem Erhärten zeigt sich nur insoferne eine Veränderung, als man gegen die Kapsel zu zwischen den Muskelfasern mehrere Zellen, meist Rund-, dazwischen aber auch schon Spindelzellen findet, die an manchen Stellen schon bis zum Centrum vorgedrungen sind. Es finden sich aber auch Stellen im Centrum, die sich in nichts von einem Präparate aus einem lebenden functionirenden Muskel unterscheiden. Auch derartig eingeheilte Gewebsparthieen verkleinern sich immer mehr und es tritt an die Stelle des Muskelgewebes neugebildetes Bindegewebe. Diese Art der Einheilung sah ich nur bei kleineren Stücken und nur bei derselben Thiergattung und lasse ich desshalb die Frage, ob ein Stück Kaninchenfleisch auch bei einem Hunde oder umgekehrt derartig einheilen kann, noch offen. Das grösste Muskelstück, das ich derartig bei einem Kaninchen eingeheilt fand, betrug ursprünglich 4 Ccm und war nach 3 Wochen bis auf die Hälfte reducirt. In einem anderen Falle konnte ich beim Kaninchen in einem ursprünglich 4 Ccm betragenden und nach 103 Tagen bis auf Linsengrösse geschrumpften

Muskelstücke noch Querstreifungen an einzelnen Muskelfasern entdecken. Die Grundsubstanz dieses Stückes war ein gefässreiches Bindegewebe, in das die noch übrig gebliebenen Muskelfasern eingebettet waren. Die Fasern, an denen noch Querstreifung zu bemerken war, erschienen unter dem Mikroskope blasser und waren breiter, während die übrigen, an denen keine Streifung zu erkennen war, eine deutlich gelbe Färbung zeigten und schmäler waren. Die Form dieser Fasern war sehr verschiedenartig, so zeigten sie sich häufig an verschiedenen Stellen wie eingeschnürt, sanduhrförmig, kolbig und S förmig gekrümmt. Zuerst schwindet die Querstreifung, später die Längsstreifung und konnte man zuweilen auch dann noch Längsstreifung erkennen, wenn die charakteristische gelbe Färbung bereits eingetreten war. Das Letzte, was von der Muskelfaser geschwunden ist, war das structurlose Sarcolemma.

Die dritte Art der Einheilung ist die: Das Gewebsstück verhält sich *ganz wie bei dem Einheilen mit Fortleben*, die Kapsel ist ebenso *innig mit dem Stücke verwachsen* wie dort, nur beim Einschneiden eines solchen Stückes findet man im Centrum einen Eiterheerd, dem Umfange des Stückes entsprechend gross und scheinbar durch *unzureichende Ernährung* entstanden. Diese unzureichende Ernährung hat jedenfalls im Anfang stattgefunden, was den Zerfall des Centrums zur Folge hatte. Die Eiterzellen sind desshalb als Zellen aufzufassen, die von der Kapsel durch das noch bestehende Gewebe eingedrungen sind, um die Resorption des dem Tode verfallenen Centrums zu Stande zu bringen.

Welcher von diesen drei Arten ein vollständig verschwundenes Gewebsstück anheimgefallen war, liess sich *bei Lebzeiten nicht* erkennen, da sich die Thiere scheinbar gleich wohl befanden.

Auf die Verschiedenartigkeit der Einheilung scheint neben der Grösse des Stückes auch noch die Oertlichkeit, wo dasselbe anheilt, von Bedeutung zu sein. So zeigte sich das grosse Netz am geeignetsten für die Einheilung mit Fortleben des Gewebes, während die Stücke, die an der Narbe im Peritoneum lagen oder mit ihr zusammenhingen, immer vereitert waren.

Die Resultate beim Einheilen todter Gewebsstücke erwiesen sich identisch mit denen, bei der Einheilung frischer Gewebsstücke. Nur bei Einheilung mit Fortleben zeigte sich ein Unterschied, indem todtes Gewebe nie mehr zum Leben kommen kann; dafür liess sich aber ein Einheilen ohne Eiterung beobachten.

Es bildete sich in der schon beschriebenen Weise eine Kapsel, von der aus Zellen zwischen die Muskelfasern einwanderten, die sich in Bindegewebe umwandelten und das Gewebsstück zum Schwinden brachten.

Um die Bahnen kennen zu lernen, auf denen die Resorption vor sich geht, heilte ich Gewebsstücke, die zuvor in Carmin gefärbt waren, ein, konnte aber nach den mikroskopischen Bildern nicht unterscheiden, ob die rothgefärbten Zellen an Lymphbahnen gebunden waren oder ob sie nach Art der Wanderzellen sich vom Muskelstücke nach allen Richtungen verbreitet hatten. Für die letztere Art der Verbreitung sprach noch der Umstand, dass in den Mesenterialdrüsen und im Ductus thoracicus keine rothgefärbten Zellen zu finden waren.

In allen Fällen, in denen Vereiterung eintrat, sowohl bei der Vereiterung des ganzen Stückes oder nur des Centrums, an frischen und an todten Gewebsstücken fanden sich niedere Organismen im Eiter. Die Mikrococcen waren in *grosser*, Stäbchenbacterien in *geringer* Anzahl, beide Arten aber in lebhafter Bewegung. Um zu erfahren, ob dieselben von aussen eingeführt wurden, legte ich mehrere frische Muskelstücke vor dem Einführen zwei Stunden hindurch in eine warme 5procentige Carbolsäurelösung, um sicher zu sein, dass alle Organismen, die etwa darin gewesen sein könnten, zerstört wären. Später fanden sich gerade diese Stückchen alle vereitert und im Eiter jedes Mal Mikrococcen und Bacterien.

Aus diesen Resultaten ziehe ich den practischen Schluss, dass bei Ovariotomieen und ähnlichen Operationen das Versenken des Schnürstückes am Ovarialstiele und an den verschiedenen Verwachsungen unschädlich ist und dass von dieser Seite keine Indication zum Einlegen eines Drainrohrs besteht.

Bezüglich des Vorganges bei der Einheilung des Schnürstückes am Ovarialstiele nehme ich das Fortleben des Gewebes an und führe als Gründe, die sich auf die Resultate dieser Arbeit stützen, das *eigenartige Gewebe*, die *unbedeutende Grösse des Schnürstückes* und das *ruhige Verbleiben an seiner Stelle, ohne mit der Wunde in Berührung zu kommen, an.*

Die Ursache des Todes nach Vagusdurchschneidung bei Vögeln.[1]

Von

Dr. B. von ANREP
aus St. Petersburg.

Es ist bekannt, dass die Warmblüter die doppeltseitige Vagusdurchschneidung nicht ertragen und bald nach der Operation, fast ausnahmslos, sterben. Als nächsten Grund des Todes nimmt man mit *Traube*[2], *Friedländer*[3], *Frey*[4] und Anderen, eine consecutive Lungenentzündung an. Ueber die Natur dieser Pneumonie aber ist man bis auf den heutigen Tag noch nicht einig geworden. Die Einen (*Traube*, *Friedländer*) betrachten sie als eine Fremdkörperpneumonie, die Anderen als die directe Folge der Lähmung gewisser Nervenfasern nach der Vagusdurchschneidung. Während bei Säugethieren immer Lungenentzündung nach der Vagusdurchschneidung eintritt, ist diess entschieden nicht der Fall bei Vögeln. Nach *Blainville* und *Billroth* bleibt die Durchschneidung der N. vagi bei Vögeln ohne Wirkung auf die Lungen.

---

1) Vorgetragen i· der phys.-med. Gesellsch. zu Würzburg am 1. Febr. 1879.

2) *L. Traube*, Gesammelte Beiträge zur Pathologie und Physiologie. Bd. I. Berlin 1871.

3) *C. Friedländer*, Untersuchungen über Lungenentzündung nebst Bemerkungen über das normale Lungenepithel. Berlin 1872.

Idem. Experimental-Untersuchungen über chronische Pneumonie und Lungenschwindsucht. Virchow's Archiv Bd. 68. 1876.

4) *O. Frey*, Die pathologischen Lungenveränderungen nach Lähmung der N. vagi. Leipzig 1876.

In jüngster Zeit erschien eine Arbeit von *Eichhorst*[1]), in welcher der Verfasser eine ganz neue Ansicht ausspricht, dass der Tod nach beiderseitiger Vagusdurchschneidung bei den Warmblütern nicht durch Vaguspneumonie bedingt wird, sondern durch Herzlähmung in Folge fettiger Degeneration der Herzmuskulatur. Diese Verfettung sei zurückzuführen auf die in Folge der Vagusdurchschneidung eintretende Lähmung trophischer Fasern und nicht etwa auf die Veränderungen in der Frequenz der Herzschläge, welche nach der Operation entsteht; denn nach längerer die Frequenz ebenso vermehrender Atropinvergiftung trete keine Verfettung der Herzmuskulatur ein. Insbesonders hält *Eichhorst* seine Ansicht für leicht beweisbar bei Vögeln. Auch hat er den grössten Theil seiner Versuche an Vögeln angestellt.

Nach Vagusdurchschneidung bei Vögeln kann man nach *Eichhorst* nie eine Pneumonie beobachten. Auch alle anderen Organe bieten keine selbst nicht mikroskopische Veränderungen dar; das Herz allein werde wesentlich alterirt. Es trete immer eine ganz unzweifelhafte fettige Degeneration ein. Diese Verfettung sei bald feinkörnig, bald werden die Muskelfasern mit grossen Fetttropfen gefüllt.

Bei der Wichtigkeit dieser Frage schien es mir nicht überflüssig zu sein, dieselbe nochmals zu prüfen. Ich beschränkte mich nur auf Beobachtungen an Vögeln und rühre deshalb die Behauptungen *Eichhorst*'s für die Säugethiere nicht an.

Folgendes sind die Ergebnisse meiner Versuche. Dieselben waren so übereinstimmend, dass ich mich mit einer kleinen Zahl von Beobachtungen (21) begnügen konnte.

Alle Versuchsvögel (Tauben und Hühner) waren in einem sehr grossen rein gehaltenen Käfig eingesperrt und wurden sorgfältigst gefüttert und mit frischem Wasser versorgt. Alle Sectionen wurden gleich, oder wenige Stunden nach dem Tode gemacht. Ich untersuchte die Präparate wie im ganz frischen Zustand, so auch nach 12stündiger Färbung in 0,1% Osmiumsäure.

Ausnahmslos werden die Vögel durch die Operation stark beeinflusst. Wenn auch einige derselben nach der Vagusdurch-

---

[1]) *Eichhorst*, Die trophischen Beziehungen der N. vagi zum Herzmuskel. Berlin 1879.

schneidung noch eine Zeit lang munter blieben, so traten doch immer nach zwei, drei Stunden Erscheinungen auf, welche man auf Athmungsstörungen zurückzuführen hat. In der Regel aber wird gleich nach der Operation, zuweilen schon nach blosser Durchschneidung von einem Vagus, die Respiration dyspnoetisch, verbunden mit heftigen Beschwerden. Die Mundschleimhäute werden cyanotisch, zuweilen wird die Zunge vorgestreckt, Kopf und Hals krampfhaft auf den Rücken zurückgebeugt; es tritt ein oft von Krämpfen begleitetes Inspirium ein. Alle diese Erscheinungen werden nicht immer so heftig, doch konnte man stets eine Dyspnoe wahrnehmen. Von langer Dauer war dieselbe jedoch nicht, denn oft schon am Ende des ersten Tages, regelmässig am zweiten Tage wurden die Tauben viel munterer und athmeten mit grösserer Leichtigkeit. Die Zahl der Athmungen sinkt gleich nach der Operation ganz ausserordentlich, von 35—50 auf 10—8, sogar 6—5 in der Minute; diese Verlangsamung wird nicht nur durch Athemstillstand bedingt, sondern auch theilweise durch die grosse Langsamkeit der Einathmung; die Ausathmung dauert dagegen nur kurze Zeit. Schon am zweiten Tage wird die Athmung leichter und nicht so selten; die Zahl der Athmungen steigt auf 18—26 in der Minute; die frühere Norm erreicht sie jedoch nie. Der grösste Theil der operirten Vögel verliert die Stimme, während einige nur eine wesentliche Veränderung der Stimme zeigen. Von Zeit zu Zeit stossen dieselben ein dumpfes, lautes, ganz kurzes Geschrei aus; bei solchen Vögeln konnte man auch durch jede Berührung dieses Geschrei hervorrufen. Nach 5—7 Tagen (je nach der Lebensdauer der Vögel) treten wieder Athmungs-Beschwerden ein und kurz vor dem Tode werden die Respirationen noch seltener, als gleich nach der Operation, 5, 4, 3 ja sogar 2 mal in der Minute (bei einem Huhn) und zwar sehr oft unter allgemeinen Krämpfen.

Die Herzcontractionen werden sehr beschleunigt; von 50—65 Contractionen in 15″ auf eine Zahl, welche ich mit grösster Mühe nicht genau bestimmen konnte, jedenfalls mehr als 100 Contractionen in 15″. Die Herztöne werden dumpf, die Beschleunigung der Herzschläge hält bis zu dem Tode an; doch nimmt sie mit der Zeit etwas ab; genaue Zahlen kann ich indess nicht anführen.

Sehr oft, jedoch nicht immer, bemerkt man eine stark erhöhte Absonderung der Mundflüssigkeit, besonders in den ersten Tagen.

Schon kurze Zeit nach der Operation fangen die Tauben (nicht die Hühner) zu picken an und viel Wasser zu trinken. Die Tauben pickten so anhaltend, dass man sie allein dadurch von normalen Tauben unterscheiden konnte, aber auch nur die ersten Tage; dann pickten sie nur wenig oder gar nicht mehr. Eine Schluckbewegung konnte ich nie bei Tauben wahrnehmen; nur nach einer directen Reizung der N. vagi, während der Operation machten einige Tauben lebhafte Schluckbewegungen; allein willkürliche Schluckbewegungen habe ich nie bemerkt. Anders war es bei Hühnern. Die Hühner machten lange Zeit nach der Operation Schluckbewegungen, wobei sie jedoch grosse Beschwerden zu empfinden schienen, Samen pickten sie nicht, auch nur sehr wenig Brod, und in den letzten Tagen vor dem Tode gar nicht. Bei Tauben und Hühnern kam die ersten Tage nach der Operation häufig Erbrechen vor, besonders dann, wenn man die Thiere in die Hände nahm, oder den Käfig stark schüttelte. Diese flüssigen erbrochenen Massen reagirten sauer, hatten trübes Aussehen und verbreiteten einen sehr unangenehmen Geruch. Unter dem Mikroskop zeigten sich Massen von Bacterien, anderen niederen Pilzen und Epithelialzellen.

Im allgemeinen Befinden der Tauben nach der Operation unterschied ich drei Stadien. Zuerst treten Mattigkeit, Niedergeschlagenheit und hochgradige Athmungs-Beschwerden ein. Dieser Zustand dauert etwa 24—30 Stunden. Dann werden die Tauben wieder munter und lebhaft; am dritten, vierten Tage scheint sogar ihre Lebhaftigkeit ausserordentlich erhöht zu sein. Sie ändern jeden Augenblick ihren Platz und machen den Eindruck, als ob sie aus dem Käfig ausfliegen wollten. Dann werden sie wieder allmälig matter und schwächer, das Athmen wird wieder schwer und nach einer, zuweilen Stunden dauernden Agonie (8 Stunden bei einem Huhn) tritt der Tod ein. Ganz besonders muss ich betonen, dass der Tod nicht häufig so plötzlich und unerwartet eintritt, wie es *Eichhorst* beschreibt, sondern erst nach bedeutender Schwäche und Erschöpfung des Organismns. Ich kann nicht leugnen, dass auch ich drei Mal solche plötzliche Todesfälle beobachtet habe, aber unter 21 Fällen nur drei, und kann ich sie deshalb nicht als Regel betrachten.

Schon dieses hier geschilderte Bild führte mich zu der Ansicht, dass der Tod nach der Vagusdurchschneidung ein Hunger-

tod sei. Die Sections-Ergebnisse haben diese Meinung nur bestätigt.

Die Lungen waren stets normal oder am Rande ödematös; das Herz sah oft wie verfettet aus. Im Kropfe fanden sich immer (bei gefütterten Tauben) grosse Massen von Körnern vor, nie aber in dem Magen und in anderen Theilen des Darmkanals. Die Leber ist oft atrophisch, von heller Farbe, zuweilen wie verfault und zerreisst sehr leicht. Nirgends eine Spur von panniculus adiposus. Die mikroskopische Untersuchung zeigt stets eine bald grössere, bald geringere Verfettung des Herzmuskels; besonders in den m. papillares konnte man sich von der fettigen Degeneration der Muskelfasern überzeugen; doch war diese Verfettung nicht sehr bedeutend, sondern der grösste Theil der Muskelfasern war ganz normal, mit vollständig erhaltener Querstreifung. Die Leber war immer sehr bedeutend verfettet. Die Magenmuskeln und quergestreiften Muskeln waren auch fast ausnahmslos verfettet, die ersteren mehr als die letzteren.

Nach diesen Versuchen schien es mir unzweifelhaft, dass die Tauben an Inanition sterben; die folgenden Versuchs-Reihen haben es auch bewiesen.

Die zur Operation verwendeten Vögel wurden in einem rein gehaltenen Käfig aufbewahrt; denselben wurde die sorgfältigste Pflege gewidmet durch genügende und gute Nahrung; es wurde ihnen stets frisches Wasser verabreicht und in jeder Beziehung grosse Aufmerksamkeit geschenkt. Trotzdem verloren dieselben immer an Gewicht und zwar war dieser Verlust ein sehr bedeutender. Zweitens zeigten vergleichende Versuche an operirten gefütterten und operirten hungernden Tauben, dass dieselben ohne Unterschied fast zu derselben Zeit sterben (der Unterschied beträgt nur einige Stunden). Obwohl der Verlust an Gewicht bei den gefütterten Tauben nicht so gross ist als bei hungernden, so ist dieser Unterschied an Körpergewicht damit zu erklären, dass in dem Kropf der gefütterten Tauben sich immer eine der Differenz entsprechende Quantität Futter vorfand.

Auch nicht operirte Tauben, welche man verhungern lässt, leben nur etwa 40 Stunden länger als operirte und gefütterte Tauben, und zeigen genau dieselben Veränderungen in allen Organen. Das Herz wird ebenso wie der Magen, die Leber und die quergestreiften Muskeln verfettet. Auch kann man keinen

quantitativen Unterschied in der Verfettung bemerken. *Die Herzverfettung wird bei operirten Tauben nicht grösser, als bei den nicht operirten verhungerten Tauben.*

Fast alle operirte Vögel litten unter häufigem Erbrechen. Die Reaction des Magensafts war neutral und ein Mal sogar schwach alkalisch, was ein weiterer Beweis der Inanition ist. Um mich zu vergewissern, ob diese Abnahme des Gewichtes nicht etwa auf schlechtes Futter oder andere Bedingungen zurückzuführen sei, habe ich ein Huhn und einige Tauben 10 Tage lang mit demselben Futter gefüttert und es ergab sich, dass das Huhn 58.0 g, die Tauben von 15 bis 24.0 g am Gewicht zunahmen.

Ich habe auch normale Taubenherzen untersucht und konnte immer verfettete Fasern nachweisen.

Aus allen diesen Beobachtungen kann man nur zu dem Schluss kommen, *dass der Tod nach Vagusdurchschneidung bei Vögeln durch Verhungerung bedingt wird*, (was auch schon vor längerer Zeit *Einbrodt*[1]) behauptete) *und dass die Herzverfettung eine Folge der Inanition sei.*

Ich stelle jetzt meine Ergebnisse zusammen:

1) Auch bei vollkommen gesunden, nicht operirten Tauben findet man fettig degenerirte Fasern im Herzen.
2) Nach Vagusdurchschneidung nehmen die Tauben und Hühner selbst bei sorgfältigster Fütterung täglich an Gewicht ab.
3) Nach doppeltseitiger Vagusdurchschneidung sterben gefütterte und hungernde Tauben fast zu derselben Zeit.
4) Obgleich der Verlust an Körpergewicht nicht gleich ist, indem die hungernden operirten Tauben mehr verlieren, so fällt diess nicht ins Gewicht, indem sich nach dem Tode der Thiere bei den gefütterten eine der Differenz entsprechende Quantität Futter im Kropfe vorfindet.
5) Nach dem Tode zeigt sich nicht allein das Herz verfettet, sondern auch die Leber, die quergestreiften Muskeln, Magen u. s. w.
6) Die Herzverfettung ist in den meisten Fällen so gering, dass sie unmöglich als Todesursache angesehen werden kann.

---

1) *Einbrodt*, Ueber den Einfluss der Nervi vagi auf die Herzbewegung bei Vögeln. Müller's Archiv 1859.

7) Als weiterer Beweis für die Inanition dient das häufige Erbrechen, der Umstand, dass alles Futter nur in den Kropf und nicht in den Magen gelangt; das Fehlen von panniculus adiposus, welcher im normalen Zustand reichlich vertreten ist und die Reaction des Magensafts, welche neutral, nie aber sauer ist.

Zum Schlusse spreche ich dem Herrn Professor *Rossbach* für seine freundliche Unterstützung in dieser Arbeit den aufrichtigsten und tiefsten Dank aus.

Einige Versuchs-Protokolle.

Tauben mit doppeltseitiger Vagusdurchschneidung.

Versuch Nr. 1.		Nr. 2.		Nr. 3.		Nr. 4.		Bemerkungen.
Zeit nach der Operat.	Körpergewicht	Zeit nach der Operat.	Körpergewicht	Zeit nach der Operat.	Körpergewicht	Zeit nach der Operat.	Körpergewicht	
	gramm		gramm		gramm		gramm	Alle diese Tauben waren sorgfältig gefüttert. Nr. 1., 2. und 3. hatten häufiges Erbrechen Nr. 4. nur ein Mal bald nach der Operation. Nr. 3. und 4. starben, die erste nach kurz dauernder Agonie, die letztere plötzlich unerwartet. Nr. 1. und 2. zeigten vor dem Tode eine allmählich entwickelnde Schwäche und starben nach kurz dauernder Agonie undSchwerathmigkeit.
1.Tag	378.0	1.Tag	365.0	1.Tag	334.0	1.Tag	358.0	
2. „	386.0	2. „	360.0	2. „	332.0	2. „	360.0	
3. „	376.0	3. „	352.0	3. „	326.0	3. „	352.0	
4. „	370.0	4. „	348.0	4. „	322.0	4. „	349.0	
5. „	366.0	5. „	340.0	5. „	316.0	5. „	336.0	
6. „	354.0	6. „	338.0	6. „	308.0	6. „	331.0	
7. „	350.0	7. „	331.0	7. „	Tod	7. „	322.0	
8. „	341.0	8. „	318.0	Im Kropfe		8. „	Tod	
9. „	332.0	9. „	Tod	46.0 Samen		Im Kropfe		
10. „	Tod	Im Kropfe				26.0 Samen		
Im Kropfe		42.0 Samen						
67.0 Samen								

Die *Section* bei allen diesen vier Tauben ergab vollkommen dieselben Resultate. Der Kropf war übergefüllt mit Futter, der Magen und Darmkanal ganz leer. Die Lungen normal, oder am Rande unbedeutend ödematös. Das Herz bei den ersten dreien nur gering verfettet, bei Nr. 4 dagegen war die Verfettung viel grösser, doch waren auch in dem letzten Falle der grösste Theil der Muskelfasern normal. Die Leber war bei allen stark verfettet. Die quergestreiften Muskeln und Magen sind nur unbedeutend verfettet.

Operirte gefütterte und operirte verhungernde Tauben.

Versuch Nr. 5.			Nr. 6.			Nr. 7.			Bemerkungen.
	1	2		1	2		1	2	Alle diese Tauben waren operirt, die in Columne Nr. 1 wurden gefüttert und die in Columne Nr. 2 verhungerten, sie bekamen nur Wasser. Alle starben nicht plötzlich, sondern nach allgemeiner immer mehr zunehmender Schwäche; bei einigen trat auch Agonie vor dem Tode ein.
1. Tag	315.0	330.0	1. Tag	344.0	338.0	1. Tag	328.0	340.0	
2. „	307.0	317.0	2. „	340.0	322.0	2. „	326.0	331.0	
3. „	299.0	268.0	3. „	332.0	302.0	3. „	322.0	317.0	
4. „	292.0	248.0	4. „	330.0	289.0	4. „	318.0	292.0	
5. „	289.0	238.0	5. „	322.0	276.0	5. „	312.0	278.0	
6. „	280.0	220.0	6. „	318.0	251.0	6. „	306.0	256.0	
7. „	274.0	207.0	7. „	309.0	228.0	7. „	297.0	238.0	
8. „	Tod	Tod	8. „	301.0	Tod	8. „	291.0	Tod am Abend	
Im Kropf	72.0	0	9. „	Tod		9. „	Tod am Morgen		
			Im Kropf	61.0	0				
Nr. 2 stirbt 7 Stunden früher.			Nr. 2 stirbt 12—14 Stunden früher.			Im Kropf	30.0	0	

Die *Section* bei den beiden Reihen von Tauben ergab dieselben Ergebnisse, die auch genau gleich sind den früher angeführten. Es ist nur zu bemerken, dass die Herzverfettung bei einigen Tauben grösser, bei anderen geringer war; jedoch blieb es sich gleich, ob die Tauben gefüttert waren oder ob sie verhungerten. Die Reaction des Magensafts war neutral. Der Kropf der gefütterten Tauben enthielt beträchtliche Mengen Futter und wenn man das Gewicht dieses Futters nicht mitrechnet zu dem allgemeinen Körpergewicht, so war der Verlust am Körpergewicht bei den gefütterten und hungernden Tauben fast gleich.

Operirt gefütterte und nicht operirt verhungernde Tauben.

Versuch Nr. 8.			Nr. 9.			Bemerkungen.
	operirt	normal		operirt	normal	Die operirten Tauben werden sorgfältig gefüttert, die normalen, nicht operirten Tauben verhungerten. Der Unterschied in der Lebensdauer ist, wie man sieht, nicht gross; die allgemeinen Erscheinungen hatten am dritten und vierten Tage etwas Aehnlichkeit mit einander. Die beiden Tauben waren sehr lebhaft und unruhig; dieser nicht lange dauernde Aufregungs-Zustand wird vielleicht durch starkes Hungergefühl hervorgerufen sein.
1. Tag	318.0	316.0	1. Tag	372.0	368.0	
2. „	320.0	297.0	2. „	370.0	341.0	
3. „	328.0	291.0	3. „	364.0	332.0	
4. „	316.0	278.0	4. „	359.0	318.0	
5. „	311.0	272.0	5. „	350.0	309.0	
6. „	301.0	262.0	6. „	347.0	288.0	
7. „	289.0	249.0	7. „	338.0	267.0	
8. „	Tod	231.0	8. „	330.0	241.0	
9. „		216.0	9. „	Tod	229.0	
Die nicht operirte Taube stirbt 32 Stunden später.			10. „		217.0	
			11. „		Tod	
			Die nicht operirte Taube stirbt 41 Stunden später.			

Die *Section* ergab dieselben Erscheinungen wie die vorher angeführten. Ich konnte keinen Unterschied zwischen operirten und nicht operirten verhunger-

ten Thieren wahrnehmen. Auch war die Herzverfettung bei operirten Tauben *entschieden nicht grösser* als bei nicht operirten.

Operirte hungernde und gefütterte Hühner.

Versuch Nr. 10.		Nr. 11.		Bemerkungen.
1. Tag	1392.0	1. Tag	1458.0	Das Huhn im Versuch Nr. 10 wurde gefüttert, frass aber nur die ersten Tage ein wenig Brod, die letzten Tage pickt es gar nicht mehr. Das Huhn im Versuche Nr. 11 verhungerte. Die Schluckbewegungen waren bei beiden Hühnern höchst erschwert. Bei beiden trat häufiges flüssiges Erbrechen ein. Der Tod tritt unter allgemeiner Schwäche und Erschöpfung mit lange dauernder Agonie begleitet ein.
2. „	1370.0	2. „	1408.0	
3. „	1338.0	3. „	1349.0	
4. „	1308.0	4. „	1321.0	
5. „	1280.0	5. „	1287.0	
6. „	1230.0	6. „	1260.0	
7. „	1192.0	7. „	1208.0	
8. „	1178.0	8. „	1171.0	
9. „	1150.0	9. „	1069.0	
10. „	1080.0	10. „	Tod	
11. „	Tod			

Section gleich nach dem Tode. Kropf, Magen und Darm ganz leer. Das Herz sieht sehr verfettet aus. Die Lungen sind normal. Die Leber und Muskeln sind wie verfault. Der Magensaft ist neutral. Die mikroscopische Untersuchung zeigt eine hochgradige Verfettung des Herzens (bei beiden Hühnern) und Leber. Die Schleimhaut des Magens, die Magen- und quergestreiften Muskeln sind auch fettig degenerirt. Obgleich das Herz in der That stark verfettet ist und man in Folge dessen auch eine Herzlähmung erwarten konnte, ist sie doch, wenn sie auch wirklich entstanden war, nicht die directe und einzige Ursache des Todes. Wir sehen auch hochgradige Veränderungen in anderen Organen. Die Hühner, wie die sorgfältigste Beobachtung zeigte, frassen die letzten Tage ihres Lebens absolut nichts, nahmen auch so enorm an Gewicht ab (312.0 und 389.0 gramm), dass es kein Zweifel bleibt, dass der Tod durch Verhungerung bedingt war und die Herzverfettung nicht als nächste Ursache des Todes zu betrachten ist, sondern als Folge der Inanition.